

Malignes Melanom

Neue Arzneistoffe wecken Hoffnung

Von Annette Mende, Berlin / Das maligne Melanom ist die aggressivste Krebserkrankung der Haut. Für Patienten, deren Tumor metastasiert hat, gab es bis vor einigen Jahren keine nachgewiesenermaßen lebensverlängernde Therapie. Neue Substanzen haben die Behandlungsmöglichkeiten erweitert und die Chancen zumindest einiger Patienten stark verbessert.

Mit **Ipilimumab** (Yervoy®) und **Vemurafenib** (Zelboraf®) stehen seit vorigem beziehungsweise diesem Jahr zwei grundlegend neue Ansätze zur Therapie des malignen Melanoms zur Verfügung: die Immuntherapie und die spezifische Hemmung eines mutierten Signaltransduktionswegs. Professor Dr. Stephan Grabbe von der Uniklinik Mainz stellte die Vor- und Nachteile der beiden Wirkstoffklassen auf einem vom Iges-Institut organisierten und von Bristol-Myers Squibb unterstützten Symposium Ende November in Berlin vor.

Vemurafenib hemmt spezifisch BRAF-V600, eine mutierte Serin-Tyrosin-Kinase, die bei etwa der Hälfte der Patienten mit malignem Melanom vorliegt. Das BRAF-Protein ist an der sogenannten RAS-RAF-MEK-ERK-Signaltransduktionskaskade beteiligt. Dieser Signalweg reguliert die Zellproliferation. Er wird normalerweise nur angeschaltet, wenn die Zelle sich teilen muss. Seine dauerhafte Aktivierung führt zu unkontrolliertem Zellwachstum.

»Mit **Vemurafenib** erreichen wir bei mehr als 80 Prozent der Patienten mit mutiertem BRAF-Protein eine Tumorschrumpfung«, berichtete Grabbe. Auch weit fortgeschrittene Tumoren sprächen auf die Therapie an. Die Lebensqualität der Patienten bessere sich rasch und erheblich. Doch leider sei fast immer ein Rückfall zu erwarten. »Komplette Remissionen sind sehr selten. Irgendwann findet der Tumor einen Weg, den Wachstumsreiz trotz BRAF-Blockade an die Zelle zu vermitteln«, so der Dermatologe.



Hellere, rötliche Bereiche innerhalb eines malignen Melanoms gelten als sichtbares Zeichen für die Immunantwort .

Foto: National Cancer Institute

Dabrafenib ist ein weiterer BRAF-V600-Inhibitor, der sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der klinischen Prüfung befindet. Hersteller GlaxoSmithKline (GSK) hat darüber hinaus mit dem MEK-Hemmer **Trametinib** einen zweiten Wirkstoff in der Pipeline, der in die RAS-RAF-MEK-ERK-Kaskade eingreift. Daten einer Phase-III-Studie, die GSK im Juni auf der Tagung der US-amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie präsentierte, zeigen, dass sich unter **Trametinib** nicht nur das progressionsfreie Überleben der Patienten verlängerte, sondern auch das Gesamtüberleben. Allerdings profitieren auch von der Therapie mit dem MEK-Inhibitor nur Patienten mit mutiertem BRAF-Protein.

Unter der Immuntherapie von Tumoren verstand man jahrelang die – erfolglose – Suche nach einer sogenannten Krebsimpfung. »Mittlerweile hat sich herausgestellt, dass wir wahrscheinlich gar nicht impfen müssen. Denn das Immunsystem kann den Krebs selbst erkennen und bekämpfen, wurde aber vom Tumor abgeschaltet«, sagte Grabbe. Sichtbares Zeichen einer Immunantwort seien hellere, rötliche Bereiche innerhalb eines malignen Melanoms, die man etwa bei der Hälfte der Patienten finde. »Wenn wir diese Abschaltung des Immunsystems blockieren, können wir damit die natürliche Immunabwehr reaktivieren«, erklärte Grabbe.

Diesen Wirkmechanismus hat **Ipilimumab**. Der Antikörper richtet sich gegen CTLA-4, ein Oberflächenprotein von T-Zellen, das deren Aktivität hemmt. Tumorspezifische T-Zellen sind laut Grabbe bei vielen Patienten spontan vorhanden, bei fortschreitender Erkrankung jedoch zunehmend inaktiviert. »**Ipilimumab** und das noch in der Entwicklung befindliche **Tremelimumab** heben die Wachstumsblockade der T-Zellen wieder auf«, so Grabbe.

»Mit **Ipilimumab** lässt sich der Anteil der Langzeitüberlebenden von 10 auf 20 Prozent verdoppeln«, sagte Grabbe. Allerdings wirke die Immuntherapie nur bei etwa einem Viertel der Patienten. Anders als bei Chemotherapie und BRAF-Hemmung sei das Ansprechen auf die Immuntherapie teilweise um mehrere Monate verzögert, da das Immunsystem Zeit brauche, um den Tumor zu zerstören. Bei einem Erfolg der Immuntherapie könnten auch Fernmetastasen auf die Behandlung ansprechen. Eine mögliche schwere Nebenwirkung der Therapie seien ungewöhnliche Autoimmunerkrankungen.

»**BRAF-Inhibitoren** wirken sehr rasch und effektiv, aber leider nur vorübergehend. Von der Immuntherapie profitiert nur ein kleiner Teil der Patienten, dieser aber längerfristig«, fasste Grabbe zusammen. Es gebe also noch viel zu forschen, und es werde auch viel geforscht. In der nahen Zukunft werde es eine Reihe von Neuzulassungen geben, die hoffentlich weitere Fortschritte in der Therapie des malignen Melanoms bedeuteten.

Melanom: Neue Immuntherapien versprechen schnelle Remissionen

Montag, 3. Juni 2013

New York/Los Angeles – Nachdem Bristol-Myers Squibb bereits im Vorfeld der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology in Chicago die Ergebnisse zu seinem neuen Immuntherapeutikum vorgestellt hatte, zieht jetzt der Konkurrent Merck nach. Der Konzern ließ ebenfalls ein Medikament testen, das den Tumor wirkungsvoll bekämpft, indem es *die „Bremsen“ des Immunsystems* löst. Die Effekte waren dramatisch, doch der Nutzen bleibt offen.

Da Chemotherapien beim Melanom kaum eine Wirkung erzielen, gehörte der äußerst maligne Tumor schon früh zu den Krebsarten, bei denen Medikamente erprobt wurden, die das Immunsystem beim Angriff auf den Tumor stärken sollen. *Zu den Standardtherapeutika des metastasierten Melanoms zählen heute Interferone, die natürliche Killerzellen und T-Lymphozyten aktivieren, und Aldesleukin (Interleukin 2), ein Wachstumsfaktor für T-Zellen.*

Die neueste Entwicklung sind Medikamente, die „eingebaute Bremsen“ des Immunsystems lösen. Der erste Wirkstoff dieser Art ist **Ipilimumab**, das 2011 in Europa eingeführt wurde. **Ipilimumab** blockiert den immunmodulatorischen Rezeptor CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) und entfacht daraufhin einen heftigen, aber nur kurzzeitig erfolgreichen Angriff des Immunsystems.

In den klinischen Studien beeindruckte **Ipilimumab** die Ärzte durch schnelle und manchmal komplette Remissionen. Doch im Endeffekt blieb es in der Phase-III-Studie bei einer auf durchschnittlich 4 Monate verlängerten Überlebenszeit, die mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen erkauft wurde. Der Sinn der Therapie ist deshalb umstritten.

Ob die jetzt entwickelten Innovationen die Situation (weiter) verbessern können, lässt sich nach den in Chicago vorgestellten Ergebnissen noch nicht beurteilen. Bristol hatte im Vorfeld bereits die Ergebnisse einer Phase-I-Studie verkündet, die jetzt zum Kongress im *New England Journal of Medicine* (NEJM 2013; doi: 10.1056/NEJMoa1302369) publiziert wurden.

An der Studie beteiligten sich 88 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, bei denen eine Therapie mit **Ipilimumab** geplant war. Im Rahmen der Studie erhielten die Patienten neben dem CTLA-4-Blocker **Ipilimumab** als zweites Medikament **Nivolumab**, das den Rezeptor PD-1 blockiert. CTLA-4 und PD-1 sind an unterschiedlichen Stellen an der Modulation der Immunantwort beteiligt. Die Hoffnung ist, dass sich die Wirkung beider Medikamente addiert.

Ob dies erreicht wurde, können die Ergebnisse, die Jedd Wolchok vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York jetzt vorstellte, genau genommen nicht belegen, da es keine echte Kontrollgruppe gab. Die Studie verglich eine kombinierte Therapie, in der beide Medikamente gleichzeitig eingesetzt wurden, mit einer sequentiellen Therapie, in der die Patienten nach dem Versagen von **Ipilimumab** mit **Nivolumab** weiter behandelt wurden.

Wie in der ersten Studie zu **Ipilimumab** waren die Kliniker von der raschen und deutlichen Tumorreduktion begeistert. Bei einigen Patienten seien die Tumore um mehr als 80 Prozent geschrumpft, berichtet Wolchok in der Pressemitteilung seiner Klinik, und die Remissionen hätten über 12 Wochen oder länger angehalten. In der Studie wird dann aber erwähnt, dass nur 5 Patienten eine komplette Response erzielten, wobei dies ebenfalls nur bedeutet, dass die Ärzte mit bildgebenden Verfahren keinen Tumor mehr nachweisen können, was bekanntlich nicht bedeutet, dass keine Tumorzellen mehr vorhanden sind.

Mangels Kontrollgruppe ist unklar, welche Vorteile sich für die Patienten ergeben. Eigentlicher Zweck der Phase-Ib-Studie ist eine Sicherheitsprüfung und die Suche nach einer tolerablen Dosis. Die Effektivität wird erst in weiteren Studien geprüft. Unter der Kombination kam es bei fast allen Patienten zu Nebenwirkungen. Am häufigsten waren Hautausschläge, Pruritus, Abgeschlagenheit und Diarrhö. Auch ein Anstieg von Lipase und Leberenzymen trat auf.

Mehr als die Hälfte der Nebenwirkungen wurde als schwerwiegend eingestuft (Grad 3 oder 4). Immerhin war kein Todesfall zu beklagen. Als Dosierung für die Wirksamkeitsprüfung wurden 1 mg/kg Körpergewicht für **Nivolumab** und 3 mg/kg Körpergewicht für **Ipilimumab** ermittelt.

Auch der Antikörper **Lambrolizumab** des Herstellers Merck (in Deutschland MSD) blockiert den PD-1-Rezeptor. Der Wirkstoff befindet sich wie **Nivolumab** erst am Anfang der klinischen Prüfung. Unter Leitung von Antoni Ribas von der Universität von Kalifornien in Los Angeles wurden 135 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in einer Phase-I-Studie mit unterschiedlichen Dosierungen von **Lambrolizumab** behandelt.

Da **Lambrolizumab** nicht mit **Ipilimumab** kombiniert wurde, war die Verträglichkeit etwas günstiger (soweit Vergleiche über die Grenzen von Phase-I-Studien überhaupt möglich sind), es kam aber auch seltener zu kompletten Remissionen (6 von 135 Patienten laut Tabelle 3), wie die Publikation im New England Journal of Medicine (2013; doi: 10.1056/NEJMoa1305133) verrät.

Das hindert Ribas allerdings nicht in der Pressemitteilung seiner Klinik, von der „höchsten Rate von dauerhaften Remissionen“ beim Melanom zu berichten, die er in seiner Praxis bisher erlebt habe. Das mediane progressionsfreie Überleben wird mit mehr als 7 Monaten angegeben. Auch hier sind mangels Vergleichsgruppe keine Aussagen zur Effektivität möglich, auch wenn das bekannte rasche Fortschreiten des Melanoms im fortgeschrittenen Stadium zu Hoffnungen berechtigt.

Hoffnungen haben indes auch die beteiligten Firmen. Die jährlichem Behandlungskosten liegen bei monoklonalen Antikörpern heute im Bereich von 100.000 Euro und beide Firmen lassen bereits prüfen, ob die Wirkstoffe auch bei anderen Tumoren wirksam sein könnten. © *rme/aerzteblatt.de*

Interferone:

Eine zusätzliche Behandlung mit Interferon alpha nach vollständiger Tumorentfernung kann bei einem Teil der Patienten das Rückfallrisiko deutlich senken.

Wenn sich Metastasen in anderen Organen gebildet haben, kann eine Kombination von Chemotherapie (Interferone, Interleukin 2) zu Rückbildungen führen, die allerdings selten dauerhaft sind.

Eine Strahlenbehandlung kommt in erster Linie zur Behandlung von einzelnen Metastasen in Frage.

Interferon-Behandlung

Im Jahr 1957 wurde von der Entdeckung einer Substanz berichtet, die von einem mit Viren befallenen Gewebe freigesetzt wurde und ihrerseits anderes Gewebe vor dem Virenbefall schützen konnte. Diese Substanz wurde von den Wissenschaftlern mit Interferon (IFN) bezeichnet. Heute weiß man, dass Interferone innerhalb des Immunsystems vielfältige Wirkungen ausüben und auch in der Krebstherapie hilfreich sein können. Seit den 80er Jahren werden durch die gentechnologische Herstellung ausreichender Mengen Interferon produziert - die Voraussetzung für eine intensive Erforschung und klinische Erprobung. Es besteht kein Infektionsrisiko (HIV, Hepatitis)!

Welche Wirkungen haben Interferone beim Menschen?

Als erste Wirkung der Interferone wurde ihre Beteiligung an der Beseitigung von Viren beobachtet. Interferone werden von Zellen freigesetzt, die mit Viren befallen sind. Die freigesetzten Interferone binden an bestimmte Rezeptoren befallener und nicht befallener Zellen und setzen damit verschiedene Reaktionen (zum Beispiel Hemmung der Virussythese) in der Zelle in Gang - ohne selbst in die Zelle einzudringen. Interferone schützen damit Zellen vor der weiteren Ausbreitung einer Infektion. Heute weiß man, dass die verschiedenen Interferone auch bei vielen anderen Abwehrmechanismen als Boten- und Signalstoffe innerhalb des Immunsystems vielfältige Wirkungen ausüben. So können sie bestimmte Abwehrzellen des Immunsystems wie Makrophagen, natürliche Killerzellen und zellzerstörende T-Lymphozyten aktivieren. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass Interferone das Wachstum und die Teilung sowohl von gesunden als auch bösartigen Zellen hemmen. Darüber hinaus verstärken sie das Auftreten von Markern an der Zelloberfläche, die dem Immunsystem anzeigen können, dass die Zelle von einem Virus befallen wurde oder dass sie bösartig ist. Sie aktivieren also das eigene Immunsystem in seinem Kampf gegen den Tumor, indem die Selbstheilungskräfte des Körpers angeregt werden.

Welche Erfahrungen gibt es mit Interferonen in der Krebstherapie?

Die klinische Prüfung von Interferonen in der Tumorthherapie begann im größeren Umfang 1979 in den USA. Verwendet wurde ein nach den heutigen Maßstäben sehr unreines, noch nicht gentechnologisch gewonnenes IFN-alpha. Aufgrund der ermutigenden Erfahrungen und mit der Verfügbarkeit reiner, gentechnologisch erzeugter Interferone wurden weltweit zahlreiche weitere Studien durchgeführt. Als Medikament zur Krebsbehandlung zugelassen sind in Deutschland Interferon **alpha 2-a** (Roferon®) und Interferon **alpha 2-b** (IntronA®). Fibroferon® wird gegen während einer Chemotherapie gelegentlich auftretende Virusinfektionen (Herpes) eingesetzt, also nicht direkt gegen die Krebserkrankung. Allerdings haben sich viele der zunächst in die Gruppe der Interferone gesetzten Hoffnungen nicht erfüllt.

Die Behandlung des malignen Melanoms (schwarzer Hautkrebs) allein mit Interferonen (als so genannte Monotherapie) wird heute bereits in einem großen Maße durchgeführt. Ob sich dadurch, wie erhofft, die Überlebenszeit verlängern lässt, steht bisher jedoch noch nicht einwandfrei fest und wird z.Zt. in großen Studien überprüft. Dabei werden auch unterschiedliche Dosierungen und verschiedene Zubereitungsformen von Interferon-alpha auf ihre Verträglichkeit und Wirksamkeit hin geprüft. Auch eine Kombination von Interferonen mit Chemotherapie oder Bestrahlung kann in Frage kommen.

Welche Nebenwirkungen haben Interferone?

Interferone sind durchaus nicht frei von Nebenwirkungen, obwohl es sich um körpereigene Substanzen handelt. Sie sind für alle drei Interferongruppen sehr ähnlich. Ihr Auftreten und der Ausprägungsgrad sind von der Dosis abhängig. Die Beschwerden können grippeartig sein, also zum Beispiel Fieber, Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit, gelegentlich auch Erbrechen. Veränderungen der Haut, wie zum Beispiel Hauttrockenheit wurden ebenfalls beobachtet. Eine Verminderung weißer Blutkörperchen (Leukozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten) kann vorkommen. Andererseits können Interferone auch das Nervensystem beeinflussen, so dass sie psychische Veränderungen hervorrufen, zum Beispiel Depressionen oder Verwirrtheit. Die Nebenwirkungen der Interferone sind nicht dauerhaft, nach dem Absetzen der Medikamente verschwinden sie wieder.

Wird die Interferon-Behandlung noch weiterentwickelt?

Wie bei allen anderen Behandlungsformen auch wird für Interferon versucht, einmal entwickelte Anwendungen zu verbessern. Auch die Kombination von Interferon und Strahlentherapie zur Behandlung solider Tumoren gilt als viel versprechend. So scheint es, dass Interferone zu einer Wirkungsverstärkung der Strahlentherapie führen. In weiteren Studien sollte diese Wirkung aber noch genau abgeklärt werden. Alles in allem zeigt auch das Beispiel der zunächst in die Entdeckung der Interferone gesetzten Hoffnungen, dass in der Krebstherapie weniger große Durchbrüche zum Fortschritt beitragen, sondern eher viele kleine Ergebnisse eine langfristige Verbesserung für die Betroffenen bedeuten.

Immuntherapie

Was versteht man unter Tumorimpfungen?

Tumorimpfungen, fachsprachlich Vakzinetherapien, sind aktive Immuntherapien. Wie bei einer Impfung gegen Viren oder Bakterien bietet man dem Immunsystem ein oder mehrere tumorspezifische Merkmale (Antigene) an, um so eine gezielte und damit spezifische Immunreaktion gegen den Tumor auszulösen. Der Unterschied zu herkömmlichen Impfungen gegen Infektionserkrankungen besteht darin, dass nicht die Verhütung der Erkrankung, sondern die Aktivierung des Immunsystems zur besseren Bekämpfung einer schon bestehenden Erkrankung angestrebt wird. Aktive spezifische Immuntherapien sollen die körpereigene Abwehr zur gezielten Bekämpfung von Krebszellen anregen, indem den Abwehrzellen Merkmale des jeweiligen Tumors so präsentiert werden, dass sie diese Merkmale als fremd erkennen und solche Zellen, die diese Merkmale tragen, angreifen.

Ein solches Verfahren wurde Mitte der 80er Jahre in klinischen Studien zuerst in den USA bei Darmkrebs und dem Malignen Melanom, untersucht. Körpereigene Tumorzellen wurden durch Bestrahlung teilungsunfähig gemacht und mit einem Virus vermischt, um den Reiz für das Immunsystem zu erhöhen. Dieser "Cocktail" wurde in die Haut gespritzt mit dem Ziel, dort Abwehrzellen anzulocken und gezielt gegen Tumorzellen zu aktivieren. Mitte der 90er Jahre kam eine internationale Untersuchungskommission jedoch zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit dieses Vorgehens trotz vieler Studien noch nicht ausreichend belegt sei, aber neue Studien sind angelaufen.

In neueren Konzepten zur Tumorstimmung versucht man, nicht mehr ganze Zellen oder Zellbruchstücke zu verwenden, sondern spezielle, chemisch definierte Eiweißmoleküle, die von Tumorzellen produziert werden. Von diesen weiß man sicher, dass sie vom Immunsystem als fremd erkannt werden. Hierbei werden bestimmte Zellen, die sich aus Blutvorläuferzellen züchten lassen, im Reagenzglas mit diesen Merkmalen beladen. Gibt man sie so bestückt dem Patienten zurück, präsentieren sie den Abwehrzellen die Tumormerkmale ganz gezielt als etwas, was bekämpft werden muss. Einen ähnlichen Effekt hat es, wenn man in Krebszellen das Gen eines Lock- und Aktivierungsstoffes für Abwehrzellen einschleust und sie in den Körper zurückgibt. Beide Verfahren sind allerdings noch in der Entwicklung. Ob und bei welchen Krebsarten sie eine sinnvolle Ergänzung zu den bewährten Behandlungsmaßnahmen sein können, muss weiter untersucht werden. Welche Ansätze derzeit verfolgt werden, ist oft selbst für Experten schwer überschaubar, da der Begriff "Impfen gegen Krebs" auch für andere Methoden verwendet wird.

Wie ist heute der Stellenwert der Immuntherapie in der Krebsbehandlung?

Die Immuntherapie ist noch eine vergleichsweise junge Disziplin. Das wachsende Wissen über die komplexen Wechselwirkungen zwischen Tumoren und der körpereigener Abwehr und die modernen Techniken der Molekularbiologie könnten aber zur Entwicklung neuer und wirkungsvoller Strategien und Behandlungskonzepte führen. Bisher haben sich immuntherapeutische Verfahren nur bei einigen wenigen Krebserkrankungen als gleichwertige Alternative zu den herkömmlichen Behandlungsmethoden erwiesen. Insbesondere sind sie kaum in der Lage, große Tumoren zu zerstören, so dass ihre Anwendung wahrscheinlich in erster Linie bei kleinen Tumorstücken nach Operation oder Strahlentherapie angebracht ist. Die sinnvolle

Kombination verschiedener Immuntherapien oder von Immun- und Chemotherapie führt möglicherweise ein Stück weiter. Aber auch hier steht die Wissenschaft erst am Anfang.