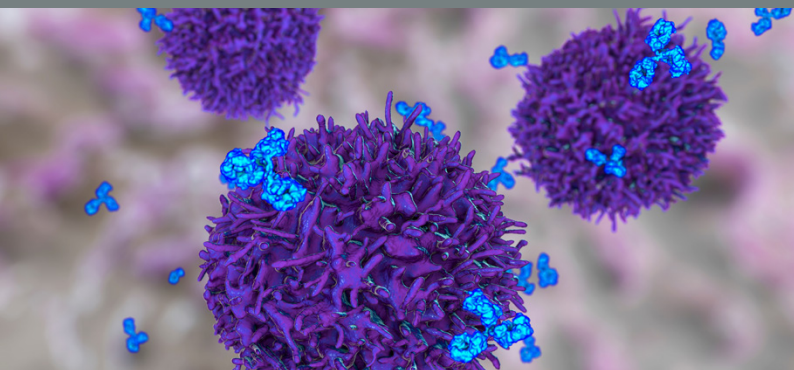


Immuntherapien und zielgerichtete Therapien

Deutsches Zentrum Immuntherapie



Inhaltsverzeichnis

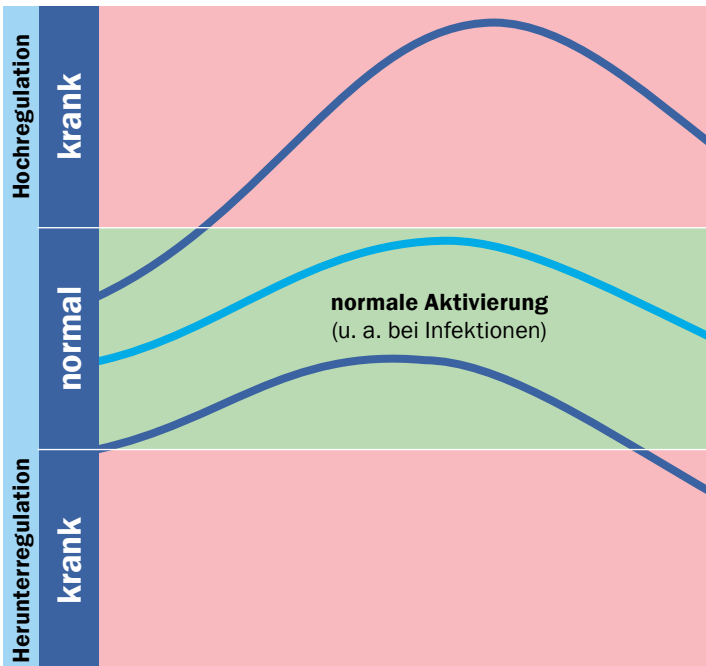
Immuntherapien	4 – 5
Biologika	6 – 7
Checkpoint-Inhibitoren	8
CAR-T-Zellen	9 – 10
Zytokine und Zytokin-Rezeptoren	10 – 11
Impfstoffe	12 – 14
Onkolytische Viren	15
Makrophagen	18
Immunmodulation	19
Zielgerichtete Therapien	20 – 21
Ausblick	22
Redaktionsteam	22
Co-Autorinnen und -Autoren	22
Fallbeispiele	23 – 29
Morbus Crohn	23
Psoriasis	24
Systemischer Lupus Erythematodes	24 – 25
Autoimmune Myopathie	25 – 26
Melanom	26 – 27
Brustkrebs	27
Lymphom	28
Lungenkrebs	29
Überblick	16 – 17
So finden Sie uns	30

Immuntherapien

Neue Behandlungsmethoden, die sich an Merkmalen der einzelnen Patientinnen und Patienten und ihrer Erkrankungen orientieren, legen den Grundstein für die Präzisionsmedizin. Nutzen und Risiken verschiedener Therapiemöglichkeiten können dadurch besser abgeschätzt werden. Und das Ziel, „für jede Patientin und jeden Patienten die richtige Therapie zum richtigen Zeitpunkt anbieten zu können“, wird greifbarer. Besondere Hoffnungen liegen in diesem Zusammenhang auf den Immuntherapien.

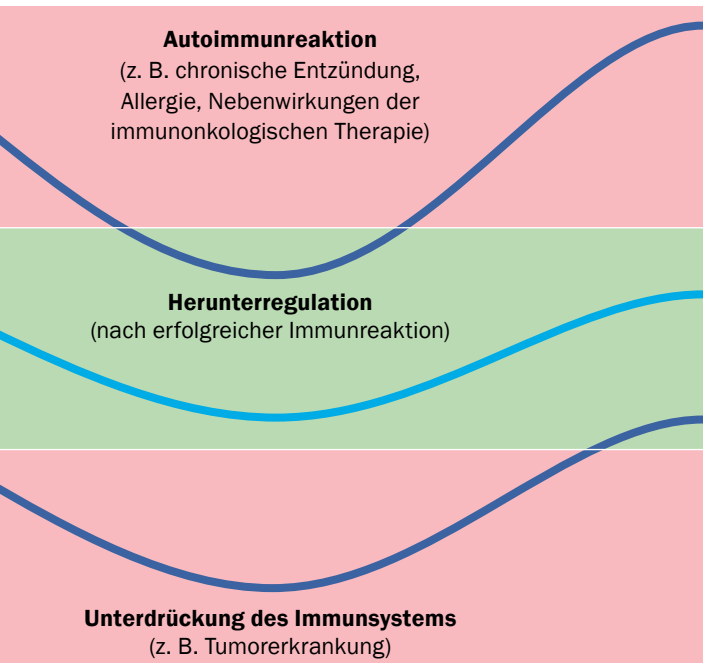
Immuntherapien sind Behandlungsformen, die darauf abzielen, ein fehlgeleitetes Immunsystem zu beeinflussen, um Krankheiten wie chronische Entzündungen, Krebs oder Infektionen zu bekämpfen.

Hierbei kommen, in Abhängigkeit von der Erkrankung, stimulierende Verfahren (aktive Impfung, Gabe von Immunstimulantien), supprimierende



Verfahren (Gabe von Immunsuppressiva bei Autoimmunerkrankungen, nach Organtransplantationen, bei Allergien), substituierende Verfahren (passive Impfung mit Immunglobulinen, Gabe von Immunglobulinen) oder immunmodulierende Verfahren (Hyposensibilisierung bei Allergien, Immunadsorption zur Eliminierung von Autoantikörpern, monoklonale Antikörper wie Infliximab bei Rheuma oder Morbus Crohn) zum Einsatz.

Die Immuntherapie hat sich als vierte Säule neben Chemotherapie, Strahlentherapie und operativem Eingriff im klinischen Alltag bei Krebserkrankungen etabliert. Hierbei wird versucht, eine stärkere gezielte Immunantwort gegen Krebszellen zu erreichen. Im Gegensatz dazu zielen Immuntherapien bei chronischen Entzündungsprozessen darauf ab, die überschießende entzündungsfördernde Immunreaktion zu unterdrücken oder gezielt zu modifizieren.



Biologika bzw. Biopharmazeutika bilden eine relativ junge Kategorie von Arzneistoffen. Das Ziel einer Biologika-Therapie ist es, körpereigene Botenstoffe und Eiweiße zu ersetzen, zu ergänzen oder zu blockieren und so beispielsweise Entzündungen entgegenzuwirken.

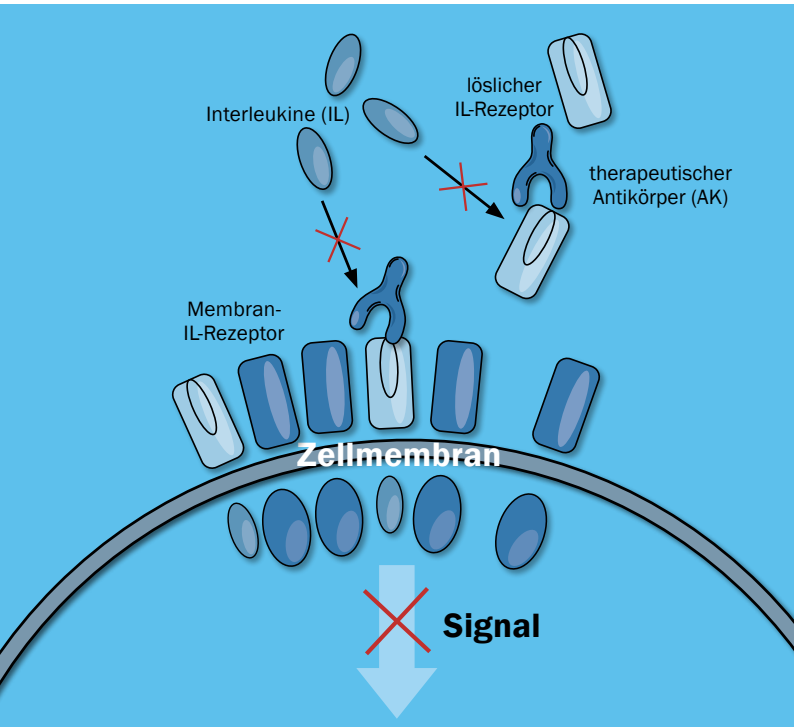
In den vergangenen zwei Jahrzehnten kamen zahlreiche dieser sogenannten Biologika oder biopharmazeutischen krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Medikamente (bDMARDs) auf den Markt, die diese effektive Therapie für immer mehr Betroffene verfügbar machten.

Biologika sind gentechnisch hergestellte Eiweiße, die mithilfe biotechnologischer Verfahren (Zellkulturen) gewonnen werden und körpereigenen Eiweißen stark ähneln. [Sie greifen gezielt in Signalwege des Immunsystems und in die überschießende Entzündungsreaktion ein.](#) Die Entzündung wird gestoppt, Schmerzen und Schwellungen der Gelenke gehen zurück.

Allerdings haben diese Medikamente nicht nur unterschiedliche Angriffspunkte, sondern ebenso vielfältige Nebenwirkungen auf ganz verschiedene Organe und Körperfunktionen. Dies erfordert viel Erfahrung von allen behandelnden Ärztinnen und Ärzten. Biologika kommen deshalb oftmals erst zum Einsatz, wenn die Wirkung von Basismedikamenten nicht mehr ausreicht.

Mit der Zulassung des ersten Biopharmazeutikums zur Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen und chronisch-entzündlicher Darm-erkrankungen brach 1999 ein neues Zeitalter in der Rheumatherapie an.

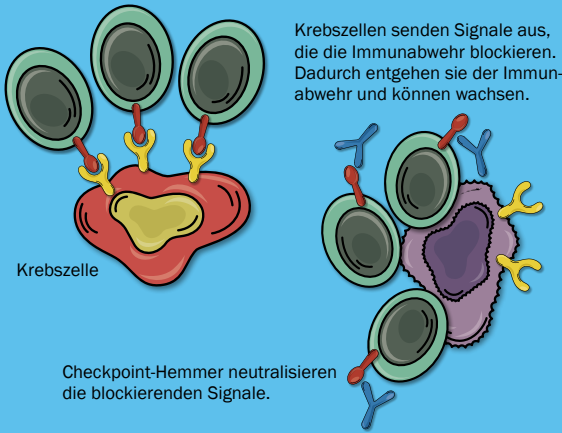
Die heute verfügbaren Biologika zur Therapie von Rheuma beispielsweise setzen an ganz verschiedenen Faktoren in der Entzündungsentstehung



an. So hemmen Wirkstoffe wie Adalimumab und Certolizumab den Botenstoff TNF-alpha; Abatacept blockiert die Aktivierung von T-Lymphozyten, Belimumab und Rituximab zerstören bestimmte B-Lymphozyten, Anakinra und Canakinumab wirken gegen Interleukin-1.

Einige dieser Substanzen, wie die TNF-alpha-Hemmer oder Adalimumab, werden auch zur Therapie der Schuppenflechte (Psoriasis), des Morbus Crohn oder der Colitis ulcerosa eingesetzt. Bei Multipler Sklerose kommen beispielsweise Rituximab (zerstört bestimmte B-Lymphozyten) oder Anakinra (IL-1-Hemmer) zur Anwendung.

Checkpoint-Inhibitoren



Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind spezielle Antikörper, die nicht direkt auf eine Zielzelle wirken, sondern auf bestimmte Immunkontrollpunkte (Immun-Checkpoints auf der Oberfläche von T-Zellen), die als Bremsen des Immunsystems fungieren. Mit ihrer Hilfe werden im gesunden Körper allzu heftige Immunreaktionen verhindert, die das gesunde Gewebe schädigen würden. Manche Tumoren können durch auf ihrer Oberfläche angesiedelte Moleküle diese Bremsfunktion ebenfalls aktivieren und das Immunsystem damit lahmlegen. **Immun-Checkpoint-Inhibitoren lösen diese Bremsen**, indem sie die Oberflächenmoleküle der Krebszellen besetzen, diese damit blockieren und so deren **Bekämpfung durch das körpereigene Immunsystem wieder möglich** machen.

Klinisch von besonderer Bedeutung sind die beiden Immun-Checkpoints CTLA-4 und PD-1, die bei der Herunterregulation der Immunantwort eine besondere Rolle spielen: u. a. Ipilimumab (CTLA-4-Inhibitor) zur Behandlung von Melanom, Nivolumab oder Pembrolizumab (PD-1-Inhibitoren) zur Behandlung von Melanom und von Lungenkarzinom, Atezolizumab (PD-L1-Inhibitor) zur Behandlung von Brustkrebs und Avelumab (PD-L1-Inhibitor) zur Behandlung von Harnblasenkrebs.

CAR-T-Zellen

Die CAR-T-Zell-Therapie ist eine Immuntherapie, die das körpereigene Immunsystem befähigt, sich gegen spezifische Zielzellen zu richten. Die körpereigenen Abwehrzellen (T-Lymphozyten) der Patientin bzw. des Patienten werden im Labor mit Gentechnik so modifiziert, dass sie diese Zielzellen aufspüren und zerstören können.

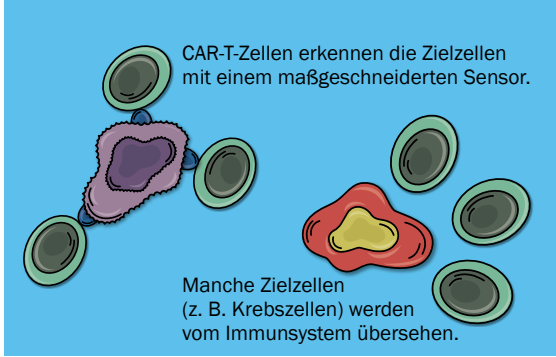
Diese Therapieform zählt zu den sogenannten Gentherapien.

T-Zellen (= weiße Blutzellen des Immunsystems) müssen den Patientinnen und Patienten entnommen und genetisch so verändert werden, dass die Zellen in die Lage versetzt werden, über eine spezifische Oberflächenstruktur (einen künstlichen Chimären Antigen-Rezeptor [CAR]) bösartige Zellen direkt zu erkennen und abzutöten. Diese modifizierten sog. CAR-T-Zellen werden im Labor vermehrt und anschließend den Patientinnen und Patienten über eine Infusion zurückgegeben. Kosten und logistischer Aufwand für diese Therapie sind sehr hoch.

Die Zelltherapie mit CAR-T-Zellen wird bei der Behandlung von Leukämien und Lymphdrüsenkrebs erfolgreich eingesetzt.

Nun konnte diese Therapie weltweit erstmalig am DZI bei mehreren Patientinnen und Patienten angewandt werden, die an Systemischem Lupus Erythematodes („Roter Wolf“), kurz SLE, erkrankt waren. SLE ist eine schwere Form einer Autoimmunerkrankung, die meist bei jungen Frauen auftritt und bei der sich Antikörper gegen die eigene Erbsubstanz bilden. Dies führt zu einer Entzündung innerer Organe wie Nieren, Lunge und Herz. Oft benötigen SLE-Patientinnen und -Patienten über lange Zeit hinweg große Mengen an Kortison und schwere Immunsuppressiva, um die Erkrankung in Schach zu halten.

Bei den Patientinnen und Patienten, die bisher am DZI behandelt wurden, löste sich die Autoimmunerkrankung unmittelbar nach der CAR-T-Zelltherapie völlig und nachhaltig auf.



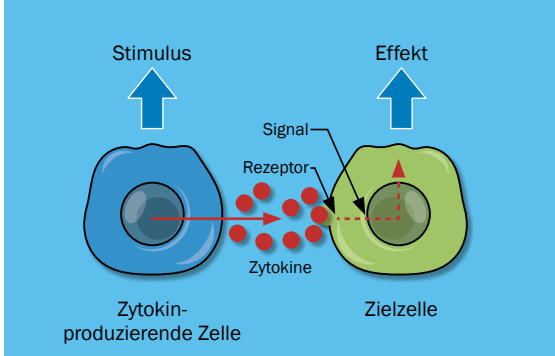
Während mit dieser Form der Zelltherapie bei hämatologischen Erkrankungen spektakuläre Erfolge erzielt werden konnten, sind die Ergebnisse bei soliden Tumoren noch unzureichend. Dies liegt u. a. an der Schwierigkeit, tumorspezifische Antigene zu finden (die Oberflächenmerkmale von Krebszellen, die als Angriffsziel für die CAR-T-Zellen dienen, sind oftmals nicht ausschließlich auf Tumoren vorhanden) und die Tumoren in den Organen zu erreichen. Zudem kann die Umgebung des Tumors die Immunantwort der T-Zellen unterdrücken.

Die künftigen Weiterentwicklungen dieser Therapieform gehen dahin, die CAR-T-Zelltherapeutika auch bei Krebs in festem Gewebe (solide Tumoren in Brust, Lunge oder Darm) wirksam einsetzen zu können.

Die CAR-T-Zelltherapeutika Tisagenlecleucel und Axicabtagen Ciloleucel werden zur Behandlung von Leukämien bzw. Lymphomen eingesetzt, Idecabtagen Vicleucel zur Behandlung des Multiphen Myeloms.

Zytokine und Zytokin-Rezeptoren

Zytokine sind die chemischen Botenstoffe des Immunsystems. Es handelt sich um Moleküle, durch die sich Lymphozyten (B-Zellen, T-Zellen, Natürliche Killerzellen [NK] oder Makrophagen [Fresszellen]) und andere an der Immunantwort beteiligte Zellen verständigen und mit deren Hilfe sie ihren gemeinsamen Kampf gegen Angriffe den Organismus koordinieren. Wird ein Fremdstoff (Antigen) entdeckt, produzieren



weiße Blutkörperchen und bestimmte andere Zellen des Immunsystems Zytokine.

Zytokine sind Proteine, die die Aktivität, die Migration und die Differenzierung von Zellen regulieren. Die Zytokinausschüttung ist ein wichtiger Kommunikationsweg zwischen Ziel- und Immunzellen. Die Differenzierung – und damit die Funktion von T-Zellen – wird ganz wesentlich von Zytokinen gesteuert. Sie entscheiden darüber, ob eine Zelle mit antitumoraler Aktivität (TH1-Zelle) oder eine Zelle mit immunsupprimierender Funktion (Treg) entsteht.

Zur Gruppe der Zytokine gehören Interleukine, Chemokine, Tumornekrosefaktoren (TNF), Interferone und koloniestimulierende Faktoren (CSF, engl. Colony Stimulating Factor).

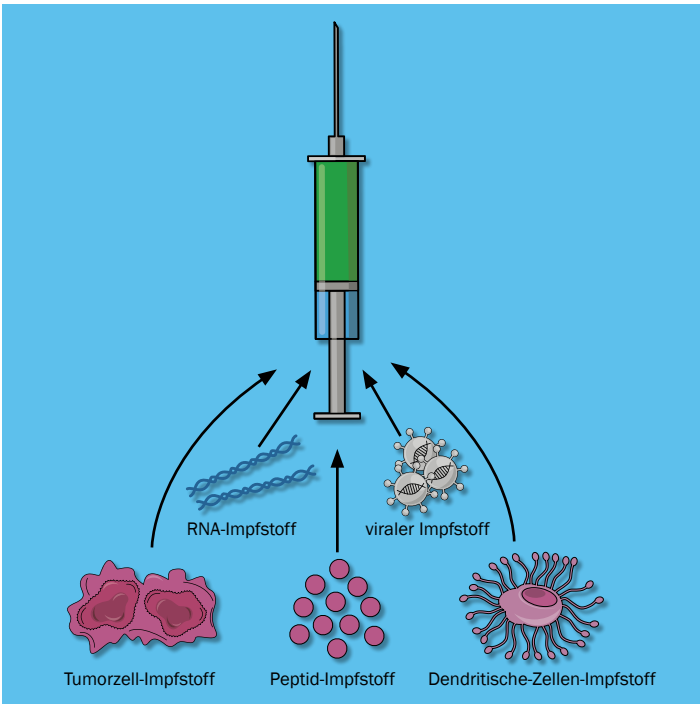
Zytokin-Rezeptoren übertragen extrazelluläre Signale in Zellen und/oder vermitteln sie innerhalb derer. Damit sind sie an der Regulation einer Reihe von zellulären Prozessen beteiligt. Durch die Bindung spezifischer Zytokine lösen die Rezeptoren verschiedene Signalkaskaden im Zellinneren aus. Je nach Rezeptor- und Zelltyp variiert die biologische Antwort, führt aber generell zur Expression regulatorischer Proteine, die z. B. den Zellzyklus, die Proliferation, inflammatorische (entzündliche) Prozesse oder die Freisetzung von Immunmediatoren (z. B. weiterer Zytokine) steuern.

Inhibitoren von Zytokinen oder Zytokin-Rezeptoren werden u. a. eingesetzt zur Behandlung von Entzündungskrankheiten (beispielsweise rheumatoider Arthritis, Psoriasis) und zur Behandlung von Krebserkrankungen.

Impfungen bei Menschen mit Autoimmunerkrankungen

Viele Patientinnen und Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie Rheuma, Colitis ulcerosa oder Psoriasis müssen Medikamente einnehmen, die das Immunsystem beeinflussen. Dieses ist auch für die Wirksamkeit von Impfungen verantwortlich. Für viele Autoimmunerkrankte stellt sich somit die Frage, ob eine Immunisierung ohne Komplikationen abläuft, gleich gut und genauso lange wirkt wie bei Gesunden.

In einer prospektiven Studie am DZI wurden 3.700 Patientinnen und Patienten sowie gesunde Probandinnen und Probanden, die zwei- bzw. dreimal gegen das Coronavirus geimpft worden waren, untersucht. Die Ergebnisse sind für Autoimmunerkrankte beruhigend: Die Immunisierung wurde von den meisten Untersuchten gut getragen; es zeigte sich dabei kein Unterschied



zwischen den gesunden und den autoimmunerkrankten Probandinnen und Probanden. Zudem bildete die Mehrheit der Patientinnen und Patienten schützende Antikörper gegen das Coronavirus.

Ein weiteres interessantes und sehr wichtiges Ergebnis ist, dass Menschen mit Autoimmunerkrankungen nach zwei Coronaimpfungen in der Regel eine schwächere Immunantwort aufweisen als Gesunde und ihr Impfschutz im Vergleich rascher wieder verloren geht. Der schnellere Verlust der Immunantwort bei Patientinnen und Patienten mit Autoimmunerkrankungen wird durch das Alter und bestimmte Therapien zusätzlich verstärkt.

Die Studie lieferte auch Hinweise darauf, dass bei Autoimmunerkrankten, die eine Boosterimpfung erhielten, der Immunschutz deutlich zunahm und individuelle Auffrischungsimpfungen sinnvoll sind.

Tumorimpfstoffe

Wenn von Impfungen gegen Krebs die Rede ist, muss man **prophylaktische Immunisierung** gegen Erreger, die nachweislich Tumoren verursachen können (beispielsweise das humane Papillomavirus Gebärmutterhalskrebs), unterscheiden von **therapeutischen Impfstoffen**, die gegen Oberflächenstrukturen von Krebszellen gerichtet sind zur Therapie einer bereits vorliegenden Erkrankung, also eine wirkliche Immuntherapie gegen Krebs.

Tumorzellen weisen immer Veränderungen im Vergleich zu normalen Zellen auf. Die Veränderungen können vom Immunsystem erkannt werden, was zur Zerstörung der Tumorzellen durch T-Zellen (weiße Blutzellen des Immunsystems) führen kann. Der Erfolg der Immun-Checkpoint-Inhibition (ICI) beispielsweise beim malignen Melanom hat dies eindrucksvoll gezeigt.

Viele Tumorerkrankungen sprechen jedoch nicht auf eine solche Therapie an. Hier könnte eine Krebsimpfung eingesetzt werden, die die Wirkung der Immuntherapie zusätzlich befeuern soll, indem sie den Abwehrzellen einen – von allen schädlichen Eigenschaften befreiten – Tumorbestandteil präsentiert.

Die Impfung wird mit körpereigenen Krebszellen aus Krebsgewebe der Erkrankten oder mit körpereigenen antigenpräsentierenden Immunzellen durchgeführt. Diese werden der Patientin bzw. dem Patienten zuvor bei der Operation oder durch gesonderte Eingriffe entnommen.

Der Schlüssel zu einer effektiven Nutzung von Vakzinen ist deshalb ein detailliertes Wissen über die immunologischen Grundlagen und den individuellen Tumor, über die Kombination mit effektiven Adjuvanzen (= Hilfsmittel, um die Immunantwort zu verstärken) und die Wahl geeigneter Kombinationstherapien.

Bei der Zellimpfung mit dendritischen Zellen (= antigenpräsentierende Zellen) werden diese mit den Tumorantigenen (= Antigene, die aufgrund von Mutationen nur in Tumorzellen auftreten) beladen und so ein pharmazeutisch wirksamer Lebendimpfstoff hergestellt.

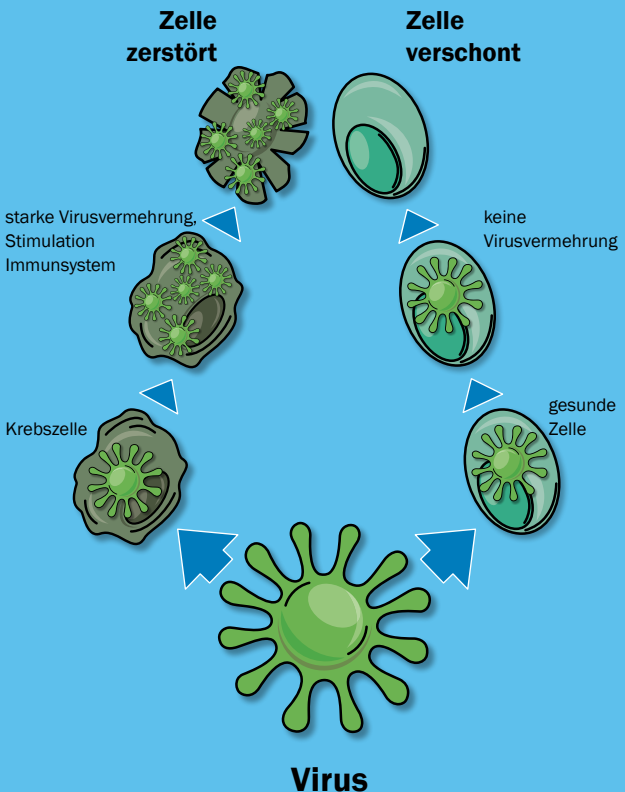
Der wirklich große Durchbruch mit Tumorzellen steht noch aus, weil sie bislang noch nicht spezifisch genug waren.

Der erste zugelassene therapeutische Krebsimpfstoff war Sipuleucel-T zur Behandlung von Prostatakrebs im Jahr 2010.

Onkolytische Viren

Das immunologische Wirkprinzip von (genetisch modifizierten) onkolytischen Viren beinhaltet zwei Hauptmechanismen. Zum einen vermehren sich diese **Viren selektiv in malignen (bösartigen) Zellen** und führen direkt zu einer **Lyse (Auflösung) dieser Zellen**. Zum anderen wird infolge einer viral verursachten Zellyse das Immunsystem aktiviert. Einsatzgebiet ist die Tumorthherapie.

Bisher ist ein einziges onkolytisches Virus, ein abgeschwächtes Herpesvirus, zugelassen: Talimogen Laherparepvec (T-Vec) gegen fortgeschrittenes Melanom.



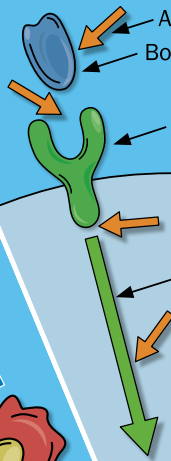
Zielgerichte

Makrophagen

Wirkstoffe zur Makrophagen-
umprogrammierung

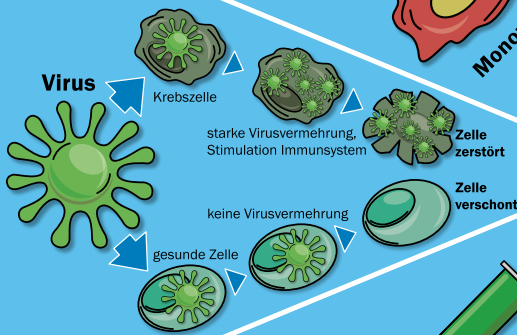
M1-Makrophage

M2-Makrophage



Monozyt

Onkolytische Viren



Virus

Krebszelle

starke Virusvermehrung,
Stimulation Immunsystem

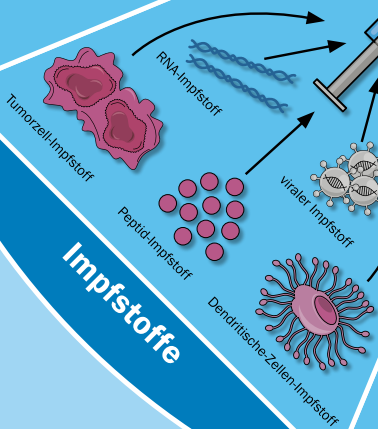
Zelle zerstört

keine Virusvermehrung

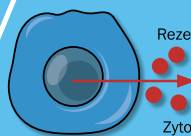
Zelle verschont

gesunde Zelle

Impfstoffe



Stimulus



Zytokin-
produzierende Zelle

Zyto

Antikörpertherapie

Ansatzpunkte/Therapie
Wirkstoff

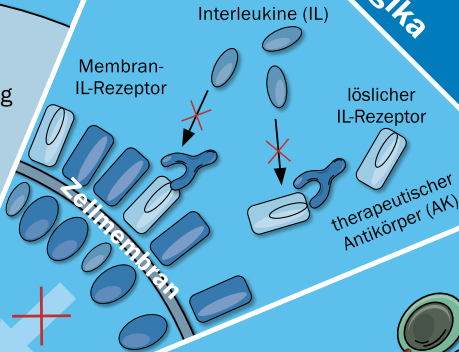
Bindestelle
(Rezeptor)

Signalweg

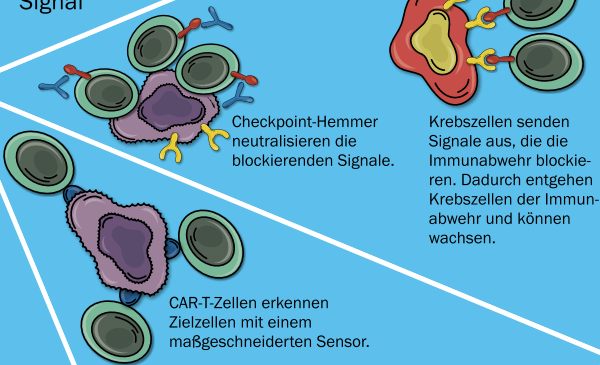
Zellkern

Signal

Biologika



Checkpoint-Inhibitoren



Effekt

Signal

Rezeptor

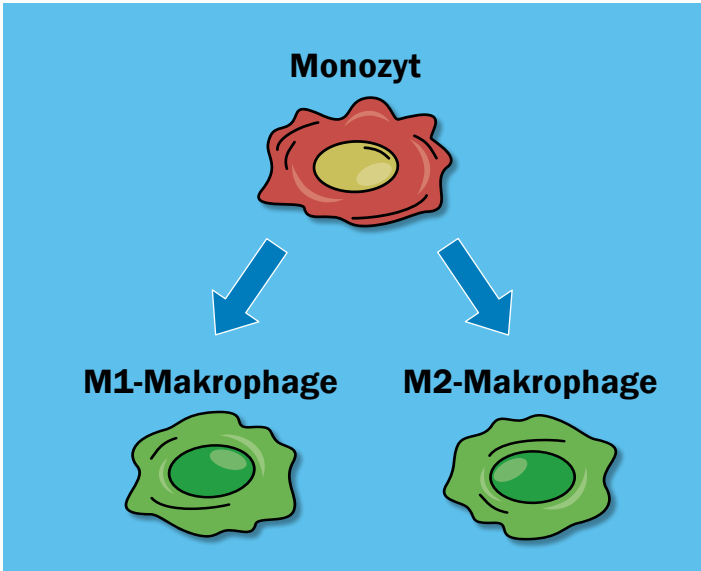
Interleukine

Zielzelle

Manche Zielzellen (z. B. Krebszellen) werden vom Immunsystem übersehen.

CAR-T-Zellen

Interleukine



Makrophagen (sog. Fresszellen) sind Bestandteile der körpereigenen Immunabwehr und sorgen im gesunden Gewebe für ein Gleichgewicht.

Im menschlichen Körper übernehmen Makrophagen verschiedene Aufgaben und man unterscheidet zwei Typen: M1-Makrophagen, die Entzündungen fördern, und M2-Makrophagen, die eng mit Gewebeumbau, Wundheilung und Auflösung von Entzündung in Verbindung gebracht werden, aber auch mit Tumorprogression und Metastasierung.

Um die Entwicklung von Immuntherapien voranzubringen, ist es wichtig, die Signalwege zu identifizieren, die zu einem Rollenwechsel der Makrophagen führen, sodass diese mithilfe von Wirkstoffen gezielt beeinflusst werden können.

Immunmodulation

Immunmodulation ist die **Veränderung des körpereigenen Abwehrsystems** (des Immunsystems) durch pharmakologisch wirksame Substanzen (= Immunmodulatoren wie Interleukine, Interferone, Immunglobuline und Wachstumsfaktoren).

Dabei kann das Immunsystem gedämpft (Immunsuppression) oder aktiviert (Immunstimulierung) werden. Immunmodulatoren werden eingesetzt bei Autoimmunerkrankungen, Impfungen, Allergien, Transplantationen und in der Krebsimmuntherapie.

Es ist zu erwarten, dass es in näherer Zukunft möglich sein wird, durch gezieltes Auslösen eines **immunogenen Zelltodes** (= jede Art von Zelltod, der eine Immunantwort auslöst) den Erfolg von Immuntherapien zu verstärken bzw. ihr Anwendungsspektrum zu erweitern.

Bei der **klassischen Chemotherapie** werden Wirkstoffe eingesetzt, um Tumorzellen, die sich typischerweise schnell teilen, zu vernichten. Nebenwirkungen werden vor allem dadurch verursacht, dass auch gesunde Zellen geschädigt werden können. Dies betrifft insbesondere solche Zellen, die sich ebenfalls schnell teilen, z. B. Zellen im Knochenmark, Haarfollikel und im Magen-Darm-Trakt.

Bei der **Strahlentherapie** werden die Krebszellen mithilfe ionisierender Strahlung oder Teilchenstrahlung zerstört. Die Strahlung schädigt die Erbsubstanz der Zellen, sodass die Zellteilung aufhört und die Zellen untergehen. Die Tumoren werden kleiner oder verschwinden sogar.

Sowohl die Chemotherapie als auch die Strahlentherapie haben immunmodulatorische Wirkungen: Taxane oder Cyclophosphamid hemmen zum Beispiel regulatorische immunsuppressive T-Zellen und können daher die Immunantwort verstärken.

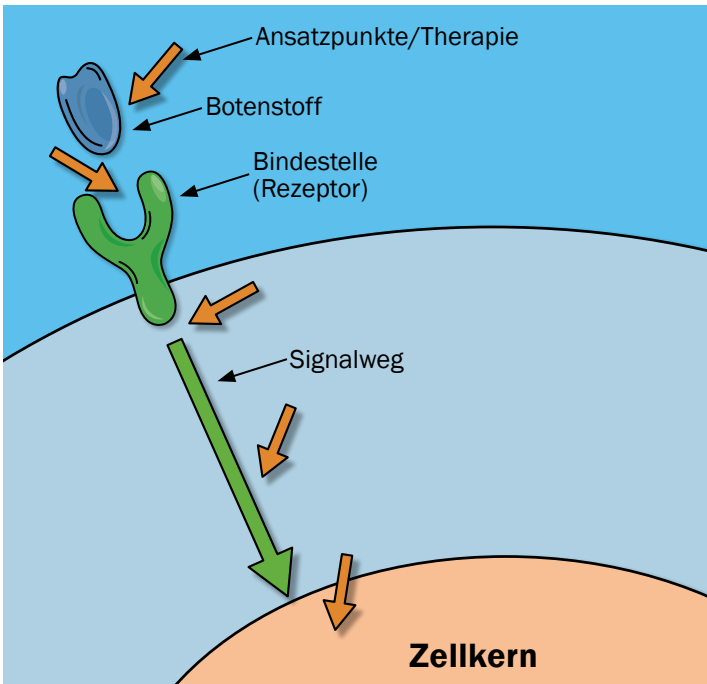
Oftmals werden Therapien (z. B. Immuntherapie und Strahlentherapie) auch kombiniert.

Zielgerichtete Therapien (engl. „targeted therapies“)

Das Interesse der medizinischen Entzündungsforschung liegt auf den sog. „**molekularen Schaltern**“, die für den rechtzeitigen Stopp einer Entzündungsreaktion und letztlich deren Auflösung (Resolution) zuständig sind. Im Fokus der Forschungsarbeiten stehen hierbei Erkrankungen wie Arthritis, Morbus Crohn und Asthma, die durch den chronischen Entzündungsprozess an den inneren Oberflächen des Körpers gekennzeichnet sind.

Auch die medizinische Krebsforschung richtet sich auf molekulare Eigenschaften von Krebszellen (sog. **Marker**), die nur diese, aber nicht oder kaum gesunde Körperzellen aufweisen und für Diagnostik, Prognoseabschätzung und Therapieentscheidung von grundlegender Bedeutung sind.

Diese neuen Therapien werden daher auch als **zielgerichtete Therapien** bezeichnet.



Verabreicht werden zielgerichtete Therapien in Form von Tabletten, Infusionen oder Spritzen.

Da auch gesunde Zellen in gewissem Umfang die von den zielgerichteten Therapeutika anvisierten Zielstrukturen ausbilden, kann die Behandlung Nebenwirkungen verursachen.

Zu den zielgerichteten Therapeutika zählen:

- monoklonale Antikörper wie Alemtuzumab (zur Behandlung von Multipler Sklerose [MS]), Anifrolumab (zur Behandlung von Systemischem Lupus Erythematoses [SLE]), Omalizumab (zur Behandlung von schwerem allergischem Asthma bronchiale) oder Trastuzumab (zur Behandlung von Brustkrebs)

- Tyrosinkinasehemmer wie Nintedanib (zur Behandlung von Lungenfibrose und fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom [NSCLC]), Ritlecitinib (Behandlung von Alopecia areata) oder Tofacitinib (zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa und in Kombination mit MTX (Methotrexat) von schwerer aktiver rheumatoider Arthritis)

- weitere Kinasehemmer wie Upadacitinib (zur Behandlung von rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis), Dabrafenib (zur Behandlung von metastasiertem Melanom und nicht kleinzelligem Lungenkarzinom) oder Sorafenib (zur Behandlung von Nierenzellkarzinom und Schilddrüsenkarzinom)

Es wird erwartet, dass in den nächsten Jahren das Feld der **Immuntherapie-Kombinationen** zu den dynamischsten in der Arzneimittelentwicklung gehören wird.

Die Kombination aus den Checkpoint-Hemmern untereinander oder mit einer Chemotherapie oder Strahlentherapie ist bereits Standard bei Lungenkrebs und Melanom. Weitere Kombinationen u. a. mit CAR-T-Zellen, onkolytischen Viren oder Immunmodulatoren sind in der Entwicklung und werden im Rahmen multipler Studien untersucht.

Redaktionsteam

Prof. Dr. Carola Berking (Hautklinik)

Prof. Dr. Markus F. Neurath (Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie)

**Prof. Dr. med. univ. Georg Schett,
Sandra Jeleazcov** (Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie)

Dr. Sylvia Schreiner (Geschäftsstelle DZI)

Co-Autorinnen und -Autoren

Prof. Dr. Raja Atreya (Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie)

Dr. Michael Erdmann (Hautklinik)

PD Dr. Carolin C. Hack (Frauenklinik)

Prof. Dr. Kai Hildner (Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie)

PD Dr. Fabian Müller (Medizinische Klinik 5 – Hämatologie und Internistische Onkologie)

Dr. Larissa Valor-Méndez (Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie)

Morbus Crohn

In unserer Sprechstunde für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) stellte sich erstmalig ein 34-jähriger Patient mit einem vor fünf Jahren diagnostizierten Morbus Crohn vor. Unsere sonografische Untersuchung zeigte entzündliche Veränderungen im Bereich des Dickdarms und am Übergang von Dick- zu Dünndarm. Seit Diagnosestellung hatte der Patient wiederkehrende Schmerzen im Bereich des rechten Unterbauchs sowie mehrmals (fünf- bis achtmal) am Tag Stuhlgang mit hoher Dringlichkeit. Seit drei Jahren nahm er kontinuierlich Kortison in verschiedenen Dosierungen ein, ohne anhaltende Beschwerdefreiheit zu erreichen. Die Reduktion der Kortison-Dosierung verschlechterte die Krankheitssymptomatik. Starke berufliche und private Einschränkungen und die Kortison-assoziierten Nebenwirkungen (Gewichtszunahme, Knochenschwund, psychische Beeinträchtigung) belasteten ihn sehr. Eine dringlich notwendige Umstellung der bestehenden Therapie wurde besprochen. Wir stellten dem Patienten die zur Behandlung des Morbus Crohn zugelassenen zielgerichteten Therapien (Antikörper, Immunmodulatoren) vor. Gemeinsam mit ihm wählten wir die für sein Krankheitsgeschehen passendste Medikation (spezifische Antikörper-Therapie, mittels Infusion verabreicht). Diese Therapie wurde bei uns am DZI nach entsprechenden Voruntersuchungen eingeleitet, im weiteren Verlauf ärztlich kontrolliert und die Therapie entsprechend angepasst. Innerhalb weniger Wochen verbesserte sich der Zustand des Patienten: reduzierte Anzahl/Dringlichkeit der Stuhlgänge, keine Bauchschmerzen mehr, deutliche Steigerung der Lebensqualität und der beruflichen und privaten Leistungsfähigkeit. Aufgrund des sehr guten Ansprechens auf die eingeleitete Therapie konnte die langjährig bestehende Kortison-Therapie nicht nur schrittweise reduziert, sondern sogar beendet werden. Eine Darmspiegelung zeigte die Abheilung der Darmschleimhaut. Die erfolgreiche Therapieeinleitung stellte die komplette Lebensqualität des Patienten wieder her und verhinderte bleibende strukturelle Schäden des Darms.

Psoriasis

Ein 55-jähriger Patient mit Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis ohne Vorgeschichte einer palmoplantaren Psoriasis (die Handflächen und Fußsohlen betreffend) wurde mit dem TNF- α -Inhibitor Infliximab behandelt und stellte sich plötzlich mit akut generalisierter Psoriasis unter Mitbeteiligung der Hände und Füße vor. Die körperliche Untersuchung ergab hyperkeratotische (stark verhornende) Plaques am Rumpf sowie Rötung, Schuppung und tiefe Risse an den Handflächen und Fußsohlen. Unser Patient wurde daraufhin nacheinander mit dem IL-17-Inhibitor Secukinumab und dem IL-12/IL-23-Inhibitor Ustekinumab behandelt. Wegen mangelnder Wirksamkeit und anhaltender Aktivität vor allem wegen zunehmender Schuppung und Funktionseinschränkung der Hände und Füße wurde der JAK-Inhibitor Tofacitinib eingesetzt. Dies führte zu einer deutlichen Besserung bis zur kompletten Abheilung der Psoriasis.

Die Häufigkeit der palmoplantaren Psoriasis liegt bei 2 – 40% aller Fälle von Psoriasis. Sie ist meist refraktär (unempfindlich) gegenüber konventionellen Therapien und erfordert in der Regel eine systemische Behandlung. Tofacitinib ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Januskinasen-Inhibitoren. Januskinasen (JAK) sind intrazelluläre Enzyme, die an der Signalübertragung von Entzündungsbotenstoffen beteiligt sind und zur Behandlung von chronischen Entzündungs- oder Autoimmunkrankheiten eingesetzt werden.

Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)

Bei einem 55-jährigen Patienten wurde 2005 ein Systemischer Lupus Erythematoses (SLE) diagnostiziert. Er litt an Polyarthritiden der Handgelenke/Fingergelenke/Ellbogen, intermittierenden Effloreszenzen der Haut, Dyspnoe, Herzklopfen, Brustschmerzen und Müdigkeit. Die Blutuntersuchung zeigte Antinukleäre Antikörper (ANA), eine Hypokomplementämie und eine Leukopenie. Da mehrere Therapieversuche wie Glukokortikoide, Fexofenadin, Dapson, Cyclosporin, Hydroxychloro-

roquin, Infliximab, Mycophenolatmofetil, hoch dosierte intravenöse Immunglobuline, Rituximab und Belimumab fehlgeschlagen waren, beschlossen wir, eine Basistherapie mit dem Interferon- α/β -Rezeptor-Inhibitor Anifrolumab zu beginnen, und die Begleittherapie mit Hydroxychloroquin beizubehalten. Diese Kombinationstherapie wird gut vertragen, und seither hat sich die SLE-Symptomatik unseres Patienten, einschließlich der Hauterscheinungen und der Polyarthritits, deutlich verbessert.

SLE ist eine chronische, systemische Autoimmunerkrankung, d. h. Autoantikörper gegen körpereigene Proteine greifen das eigene Gewebe an. Die Autoantikörper gelangen ins Blut und verursachen Entzündungen und Schädigungen in verschiedenen Organen, insbesondere in den Nieren, aber auch in Lunge, Hirn und Herz. Da das Erscheinungsbild des SLE sehr variabel ist, erschwert sich oft die Diagnosestellung und die Wahl der richtigen Therapie. Anifrolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper und für die Behandlung des SLE zugelassen. Anifrolumab bindet an den Interferon- α/β -Rezeptor und blockiert dadurch die Wirkung wichtiger Entzündungsbotschaften (Typ-I-Interferone) im Rahmen der Erkrankung.

Autoimmune Myopathie

Ein 54-jähriger Patient entwickelte eine zunehmende Schwäche und Schmerzen in den proximalen Muskeln, vorzugsweise in den Schultern und Oberschenkeln. Er hatte zehn Monate lang Atorvastatin gegen seine Hyperlipidämie im Rahmen des metabolischen Syndroms eingenommen. Die körperliche Untersuchung ergab eine verminderte Muskelkraft, die Muskelenzyme waren erhöht und spezifische HMG-CoA-Reduktase-Autoantikörper waren positiv, was auf eine Statin-induzierte nekrotisierende (lokales Absterben von Gewebe) autoimmune Muskelentzündung (Myositis) hinweist. Elektromyografie und Biopsie wiesen ebenfalls auf eine Myositis hin. Trotz des Absetzens von Atorvastatin litt der Patient weiterhin an Muskelschwäche. Seit

dem Ausbruch der Myositis erhielt er hoch dosierte Glukokortikoide, intravenöse Immunglobuline, Methotrexat, Rituximab, Cyclophosphamid und Azathioprin mit begrenztem Erfolg. Um festzustellen, ob die persistierende Myositis einen Geweumbau in den betroffenen Muskeln verursacht, führten wir eine Positronenemissionstomografie (PET) mit einem Radioliganden (68-Gallium-markierten Fibroblastenaktivierungsprotein-Inhibitor [FAPI]) durch. Die Ergebnisse dieser innovativen Methode bestätigten die Vermutung. Eine erhöhte 68-Ga-FAPI-Aufnahme wie in diesem Fall wurde bisher bei Gewebereaktionen und Geweumbau im Zusammenhang mit Tumoren und rheumatologischen Erkrankungen, wie juvenile Polymyositis, festgestellt.

Melanom

Bei dem 76-jährigen Patienten wurde 2020 ein schwarzer Hautkrebs (Melanom) diagnostiziert. Im Rahmen der regelmäßigen Nachsorge wurden im Sommer 2021 Lymphknoten-, Lungen- und Lebermetastasen diagnostiziert. Unter einer Immuntherapie mit Ipilimumab (Anti-CTLA4-Antikörper) und Nivolumab (Anti-PD1-Antikörper) kam es nach zwei intravenösen Gaben zu Muskelschmerzen und Leberentzündung als immunvermittelte Nebenwirkungen. Diese Beschwerden bildeten sich unter hoch dosierten Glukokortikoid-Tabletten zurück. Aufgrund erneuter immunvermittelter schwerer Nebenwirkungen am Magen und an den Gelenken nach einer Nivolumab-Gabe wurde die Immuntherapie beendet. Parallel zeigte sich erfreulicherweise nach insgesamt nur dreimaliger Immuntherapie Ende 2021 eine deutliche Rückbildung der Organmetastasen. Der Patient befindet sich seitdem (Stand Sommer 2022) symptomfrei und ohne onkologische Therapie in unserer dreimonatlichen Nachsorge bei stabiler, fernmetastasierter Melanomerkrankung.

Anti-CTLA4- und Anti-PD1-Antikörper sind beim metastasierten Melanom sehr effektive und längerfristig wirksame Therapien. Die Patientinnen

und Patienten entwickeln hierunter gehäuft überschießende Immunreaktionen bzw. Nebenwirkungen, die sich aber – wenn frühzeitig erkannt und behandelt – komplett zurückbilden können.

Brustkrebs

Bei einer 34-jährigen Patientin wurde ein triple-negativer Brustkrebs mit Lymphknotenmetastasen diagnostiziert. Hierbei handelt es sich um eine Brustkrebsart, bei der der Tumor keine Östrogen-, Progesteron- und HER2/neu-Rezeptoren ausbildet. Das macht die Behandlung schwieriger, da es weniger Angriffspunkte gibt und ein Großteil der zugelassenen Therapien nicht angewendet werden kann. In Fällen wie diesem setzen Medizinerinnen und Mediziner weltweit auf neue Prinzipien der medikamentösen Therapie wie die Immuntherapie (Checkpoint-Inhibitoren). Die Patientin nahm bereits vor der Zulassung der Immuntherapie beim frühen triple-negativen Brustkrebs an einer Studie teil und erhielt vor der Operation eine Chemotherapie in Kombination mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab. Bei familiärer Hochrisikosituation wurde im Anschluss die Brustentfernung beidseits mit Lymphknotenentfernung auf der betroffenen Seite durchgeführt. Durch die medikamentöse Therapie gelang es, bei der Patientin alle Tumorzellen bereits vor der Operation abzutöten. In der Brust und in den Lymphknoten wurde kein Tumor mehr nachgewiesen (pathologische Komplettremission). Die Patientin hatte die Chance, dass sie den Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab bereits vor der Zulassung innerhalb der Studie erhielt. Mittlerweile ist Pembrolizumab beim frühen triple-negativen Mammakarzinom Standard und als Krebstherapie zugelassen. Die Immuntherapie ist eine weitere Option für Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs, da sie nicht nur die Komplettremissionsrate, sondern auch das ereignisfreie Überleben und somit die Prognose der Patientinnen verbessert.

Lymphom

Bei einer 65-jährigen Patientin wurde im März 2019 die Erstdiagnose eines aggressiven B-Zell-Lymphoms gestellt. Das Lymphom wuchs in mehreren Lymphknoten von Hals, Brustkorb und Bauch und hatte Knochen und Darm infiltriert. Die Patientin erhielt in diesem fortgeschrittenen Stadium eine Standardchemotherapie über sechs Monate, wodurch die Erkrankung zunächst komplett zurückgedrängt werden konnte. Leider kam es jedoch nur sieben Monate nach Therapieende zu einem frühen Rezidiv mit Lymphomen in allen großen Lymphknotenstationen des Körpers. Die dann eingeleitete Chemotherapie zeigte kaum ein Ansprechen, womit die Patientin nach der damaligen Standardtherapie (vor 2018) nicht mehr hätte geheilt werden können. Wir stellten im Juni 2020 einen Antrag bei der Krankenkasse für eine Therapie mit genmodifizierten, körpereigenen T-Zellen, den sogenannten CAR-T-Zellen (CARs). Die CARs bekommen ein zusätzliches Gen für einen „Sensor“, der die Lymphomzellen erkennt. Sobald der Sensor bindet, führt dies zur Aktivierung der CARs und die bösartigen Zellen werden angegriffen und regelhaft eliminiert. Wie bei einem Virusinfekt, bei dem normale T-Zellen aktiviert werden, entwickeln die Patientinnen und Patienten nach CAR-T-Zelltherapie Fieber und andere Symptome der Infektabwehr. Nachdem die Patientin CAR-T-Zellen erhalten hatte, entwickelte sie mittelgradige akute Nebenwirkungen der Therapie. Diese klangen innerhalb von zwei Wochen komplett ab. Die ausgeprägten Lymphome verschwanden nach drei Monaten, die Patientin ist auch weiterhin, heute zwei Jahre nach CAR-T-Zelltherapie, tumorfrei und es besteht Hoffnung, dass sie von ihrem Lymphom geheilt ist.

Lungenkrebs

Eine alleinige Immuntherapie kann ein fortgeschrittenes, nicht-kleinzelliges Lungenkrebsleiden bei einem älteren Patienten erfolgreich kontrollieren.

Bei einem 83-jährigen Ex-Raucher, der zuvor über mindestens 25 Jahre eine Zigarettenspackung pro Tag konsumiert hatte, wurde im Sommer 2021 ein sog. nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom festgestellt. Aufgrund des beginnenden Einwachsens des Tumors in den Herzbeutel und Tumorabsiedlungen in Knochen stand ein mit Heilungsaussicht verbundenes Therapieverfahren nicht zur Verfügung. Genetische Untersuchungen des Tumormaterials schlossen eine zielgerichtete Therapiemöglichkeit zu dem Zeitpunkt aus. Demgegenüber wiesen die Krebszellen eine hohe Dichte des Eiweißstoffes PD-L1, eines sog. Checkpoint-Moleküls, auf ihrer Oberfläche auf. Aufgrund des fortgeschrittenen Lebensalters und einer Vielzahl von schweren Begleiterkrankungen an Herz und Lunge wurde daher eine alleinige Immuntherapie (sog. Checkpoint-Blockierer) ohne begleitende Chemotherapie begonnen. In allen Kontrolluntersuchungen in dreimonatigen Abständen zeigte sich (Stand Herbst 2022), dass mit dieser Behandlung bis über ein Jahr nach Erstdiagnose ein weiteres Fortschreiten der Lungenkrebserkrankung verhindert werden konnte. Erfreulicherweise zeigten sich bei dem Patienten zudem keine schwereren, für die Immuntherapie typischen Nebenwirkungen. Daher stellt die Immuntherapie unter bestimmten Voraussetzungen auch bei älteren, vorerkrankten Lungenkrebspatientinnen und -patienten eine effektive und gut verträgliche Therapieoption dar.

So finden Sie uns



Mit dem Bus

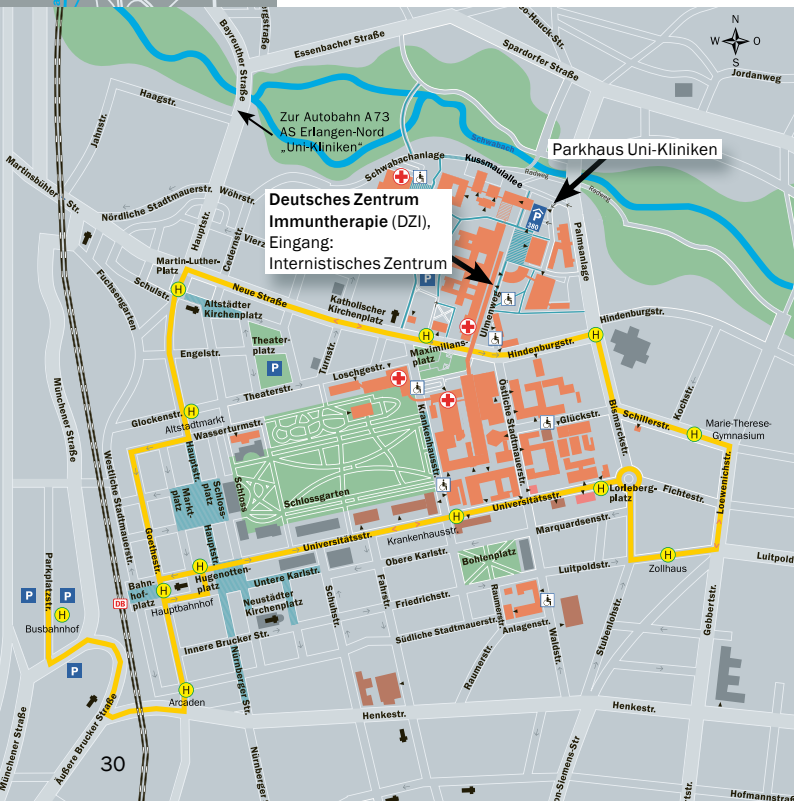
Die kostenlose CityLinie bringt Sie im 15-Minuten-Takt zum Uniklinikum: vom Busbahnhof u. a. über die Haltestellen Unikliniken/Maximiliansplatz und Krankenhausstraße.

Mit dem Zug

Der Hauptbahnhof Erlangen (ICE-Anschluss) liegt etwa 1.200 m vom Internistischen Zentrum entfernt.

Mit dem Auto

Folgen Sie von der A 73 Ausfahrt „Erlangen-Nord“ der Beschilderung „Uni-Kliniken“. Im Klinikbereich stehen nur begrenzt Kurzzeit- und Tagesparkplätze zur Verfügung. Bitte nutzen Sie das Parkhaus Uni-Kliniken an der Palmsanlage. Langzeitparkplätze finden Sie auch auf dem Großparkplatz westlich des Hauptbahnhofs.



Deutsches Zentrum Immuntherapie

Sprecher: Prof. Dr. med. Markus F. Neurath
Prof. Dr. med. univ. Georg Schett

Ulmenweg 18 (Internistisches Zentrum)
91054 Erlangen
www.dzi.uk-erlangen.de

Tel.: 09131 85-40333
Fax: 09131 85-35116
dzi-leitung@uk-erlangen.de