



NEWSLETTER 2018/2

Liebe Patientinnen und Patienten,
liebe Angehörige,

viele von uns haben mittlerweile den Überblick über die verschiedenen Therapieoptionen mit den unterschiedlichen Wirkstoffklassen und Wirkprinzipien verloren. Wir danken daher dem leitenden Oberarzt der Asklepios-Kliniken Hamburg Altona und St. Georg, Dr. Hans Salwender, herzlich, dass er uns eine Übersicht mit dem Schwerpunkt "Immuntherapie" gibt und dabei auch auf die in unserem Forum mit Hoffnung erwarteten CAR T-Zellen eingeht.

Ihre AMM-Online

Immuntherapie beim Multiplen Myelom

Immuntherapie oder Immunonkologie sind zurzeit bei Onkologen in aller Munde. Das Multiple Myelom (MM) ist eine Erkrankung des Immunsystems. Die Therapie ist Angriff auf dieses fehlgeleitete Immunsystem, zum Beispiel mit Cortison, genauer gesagt mit Glucocorticoiden.

Klassische Chemotherapie

Die Therapie des MM startete vor 60 Jahren mit Chemotherapie. Diese hat heute keinen guten Ruf, da sie recht unspezifisch sich teilende Zellen (inklusive der Plasmazellen beim MM) zerstört. Dadurch entstehen u.a. Haarausfall, Entzündung der Schleimhäute oder Verschlechterung der Blutbildung. Andererseits verursachen die heute meist verwendeten Zytostatika/Chemotherapie, wie Cyclophosphamid oder Melphalan,

wenig Schäden an den anderen Organen wie Herz, Lunge, Leber usw. Dennoch „Chemotherapie“ ist bei Patienten (und vielen Ärzten) immer negativ besetzt.

Immunmodulatoren als erste neue Therapieoption

Die moderneren Substanzen zur Behandlung des MM sind keine klassische Chemotherapie mehr, obgleich es auch chemische Substanzen sind, die Zellen abtöten können und - vor allem – auch Nebenwirkungen haben. Die erste dieser neuen Substanzen war Thalidomid (ehemals Contergan). Die zunächst beschriebene Wirkung war eine Hemmung des Wachstums von Blutgefäßen. Der Tumor bzw. das MM sollten austrocknet werden. Wir wissen heute, dass das Thalidomid eine Reihe von Wirkungsweisen besitzt, die noch nicht alle verstanden sind. Diese Substanz hat einige nicht unerhebliche Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Nervenschäden (Polyneuropathie), Verstopfung, Müdigkeit und Herzrhythmusstörungen. Das Folgepräparat –Lenalidomid (Revlimid®) – verursacht deutlich weniger Nervenschäden. Man erkannte zunehmend, dass diese Substanzgruppe, zu der auch Pomalidomid (Imnovid®) gehört, das (gesunde) Immunsystem des Patienten derart beeinflusst, dass das MM zurück gedrängt wird. Wir nennen diese Medikamente deshalb „immunmodulierende Medikamente“, mithin die erste Therapie, die das eigene Immunsystem des Patienten nutzt, um das MM zu bekämpfen, und nicht „nur“ direkt die Plasmazellen zerstört wie Chemotherapie oder Glucocorticoide.

Wirkprinzip der Proteasom-Inhibitoren

Zeitgleich wurde Bortezomib (Velcade®) entwickelt, welches über eine neue Art und Weise wirkte. In den Zellen des Körpers, insbesondere den Plasmazellen, wird Eiweiß aufgebaut um bestimmte Funktionen zu verrichten. Nicht mehr benötigte Eiweiße werden abgebaut, quasi entsorgt – manchmal recycelt. Das Bortezomib blockiert nun den Automaten, der für den Abbau der nicht mehr gebrauchten Eiweiße da ist – das Proteasom. Dadurch fällt zunehmend Abfall an, an dem die Zelle untergeht. Leider ist auch dies nicht ganz spezifisch, so dass Nebenwirkungen auftreten. Die bekannteste ist ebenfalls das Auftreten von Nervenschäden, aber auch Kreislauf- und Verdauungsprobleme, oder eine Neigung zu Virusinfektionen, wie z.B. Gürtelrose (Herpes Zoster).

Carfilzomib (Kyprolis®) und Ixazomib (Ninlaro®) gehören auch zu dieser Substanzklasse.

Allen diesen Substanzen war/ist gemein, dass sie nicht spezifisch die Plasmazelle bzw. das Multiple Myelom angreifen.

Paul Ehrlich hatte vor 100 Jahren schon die Idee, dass es doch möglich sein müsste, eine Therapie zu entwickeln, die nur die bösen Zellen angreift, und den Rest des Körpers unversehrt lässt. Wie Zauberkugeln, die allein ihr Ziel finden. Dieser alte Traum ist nun Wirklichkeit geworden.

Entwicklung der Antikörper

Antikörper (oder Immunglobuline, z.B. IgG) sind Eiweißkörper, die von Plasmazellen gebildet werden. Genau



das passiert auch krankhaft beim MM. Dort werden allerdings unnütze Antikörper in großer Menge gebildet, und gleichzeitig werden die notwendigen, bzw. nützlichen Antikörper nicht gebildet. Die „gesunden“ Antikörper suchen eine Struktur (das Antigen) auf Krankheitserregern, oder auf den Körperzellen, auf und docken dort an. Dies geschieht hochspezifisch, d.h. ein Antikörper kann nur an ein bestimmtes Antigen andocken. Durch dieses „Andocken“ können verschiedene Immunreaktionen ausgelöst werden, durch die die aufgefundene Zelle abgetötet werden kann. Dies macht man sich therapeutisch zunutze, wenn man Antikörper als Medikament einsetzt. Hierzu werden Antikörper (AK) hergestellt, die ein ganz bestimmtes Antigen auf den Plasmazellen (im Falle des MM, bei anderen Krebsarten natürlich die entsprechenden Krebszellen) erkennen können. Wenn dieses Antigen entsprechend gut ausgewählt wird, findet es sich idealerweise nur auf den Plasmazellen, und nicht auf anderen Körperzellen, und verursacht dann auch keine Nebenwirkungen an anderen Organen.

Wie gesagt, können allein durch die Bindung des AK an die Plasmazellen Immunreaktionen ausgelöst werden, die die Plasmazellen töten. Da sich dieses Prinzip so gut bewährt hat, wird nun versucht, es weiter zu optimieren, in dem man an den AK, der spezifisch die Plasmazelle auffindet, Medikamente, z.B. Chemotherapie koppelt (sog. Antikörper-Medikament-Konjugate), um diese gezielt zur Plasmazelle zu transportieren. Es ist aber auch möglich, an den ersten AK, der die Plasmazelle

findet, einen zweiten AK anzubauen, der dann wiederum spezifisch an bestimmte Immunzellen des Patienten andockt, wodurch die aktive Immunzelle in unmittelbare Nähe zur krankhaften Plasmazelle gebracht wird, und diese dadurch wirksamer bekämpfen kann.

Unser Immunsystem besitzt neben dieser o.g. sog. humoralen Abwehr mit Antikörper, die wir gegen Tumore einsetzen können, noch einen ganz anderen Abwehrmechanismus, der direkt über Immunzellen, z.B. die T-Zellen, vermittelt wird – die zelluläre Immunreaktion. Die macht man sich ganz aktuell nun auch spezifisch zu Nutze bei der:

CAR T-Zellen-Therapie

Bei der CAR-T-Zell-Therapie werden Zellen des Patienten entnommen, diese gentechnologisch bei einer Herstellerfirma umprogrammiert, damit diese spezifisch gegen Plasmazellen des Patienten wirken. Anschließend erhält der Patient diese, seine Zellen zurück und die Wirkung beginnt. Dieses Verfahren ist sehr spannend, zeigt erste Erfolge, und ist bei einer ähnlichen Erkrankung – der akuten lymphatischen Leukämie – bereits im Einsatz. Der Unterschied zur Antikörpertherapie ist, dass nicht Eiweiße unabhängig vom Patienten als Medikament hergestellt werden, um die Plasmazellen zu bekämpfen, oder ein anderes Medikament an die Plasmazellen heranzuführen, sondern dass das patienteneigene Immunsystem aktiviert wird, um gegen die Plasmazellen des Patienten selbst zu kämpfen. Bei der Fremdsponder-, oder allogenen Transplantation wird ebenfalls ein Immunsystem genutzt

um die Plasmazellen zu bekämpfen. Nur ist dieses nicht, wie bei den CAR-T-Zellen, spezifisch zu diesem Nutzen gegen Plasmazellen aktiviert. Darüber hinaus handelt es sich bei den CAR-T-Zellen um eigene Zellen – man braucht also keinen Spender.

Der Nutzen der Fremdspondertransplantation war, dass man bei Patienten, bei denen offensichtlich das eigene Immunsystem nicht (ausreichend) gegen das MM aktiv ist, das Immunsystem eines Spenders eingesetzt hat, welches zur Bekämpfung der Plasmazellen in der Lage ist. Sollte sich die Hoffnung der CAR-T-Zellen bestätigen, könnte man das Immunsystem des Patienten wieder derart „scharf“ machen, dass es keiner fremden Zellen mehr bedarf.

Die bisher präsentierten Daten zur Wirksamkeit sind sehr beeindruckend – insbesondere auch bei Patienten mit vielen Vortherapien. Allerdings gibt es heute noch bei der CAR-T-Zell-Therapie, wie auch bei der Fremdspondertransplantation, Patienten mit erheblichen Nebenwirkungen durch die Therapie. Diese Nebenwirkungen können im Extremfall lebensgefährlich sein. Darüber hinaus sind noch einige Fragen zur Anwendung offen: wie lange hält der Nutzen dieser Therapie an, welche CAR-T-Zellen sind die Besten (es existieren mittlerweile eine ganze Reihe verschiedener), wie kann die – ohnehin schon beeindruckende – Wirkung weiter verbessert werden, usw.. Wichtig ist deshalb, gerade weil wir heute auch andere hochwirksame Therapien zur Behandlung des MM haben, zunächst die Studien abzuwarten, die weltweit durchgeführt werden.