

**Hämatologie • Onkologie • Palliativmedizin • Tagesklinik**

**Quartalsbrief I/2017**

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

ich möchte heute kurz zu immunonkologischen Therapien Stellung nehmen, da diese zunehmenden Raum im Bereich der onkologischen Therapien einnehmen. Ziel der immunonkologischen Therapie: Aktivierung von aggressiven T-Zellen (sog. Killerzellen), die die Krebszellen vernichten. Zwei Angriffspunkte sind entscheidend:

1. Die sog. **Priming Phase**, die im Lymphknoten stattfindet. Im Lymphknoten lernen die T-Zellen den Tumor kennen. Teile des Tumors (Tumorantigen), werden durch dendritische Zellen (antigenpräsentierende Zellen) mittels Rezeptoren den T-Zellen präsentiert, wodurch ein Erkennen des Tumors möglich wird. Gleichzeitig ist zur Aktivierung der T-Zellen eine weitere Kopplung mittels zweier Rezeptoren (B7 und CD28) erforderlich. Da eine zu hohe Anzahl der hochaggressiven Zellen unsere eigenen Körperzellen angreifen und vernichten würde (ähnlich den Autoaggressionserkrankungen), existiert der Kontrollpunkt (Checkpoint). CTLA-4 verdrängt CD 28 von B7, wodurch ein Stopp der T-Zell-Proliferation erreicht werden kann. CTLA-4 ist der sog. erste Checkpoint. Ein Ziel der immunonkologischen Therapien ist es, diesen Checkpoint auszuschalten und damit die Aktivität der T-Zellen zu vermehren. Der zurzeit zugelassene Checkpointinhibitor von CTLA-4 ist der Antikörper Ipilimumab (Yervoy®), welcher erstmals beim malignen Melanom zugelassen und eingesetzt wurde.

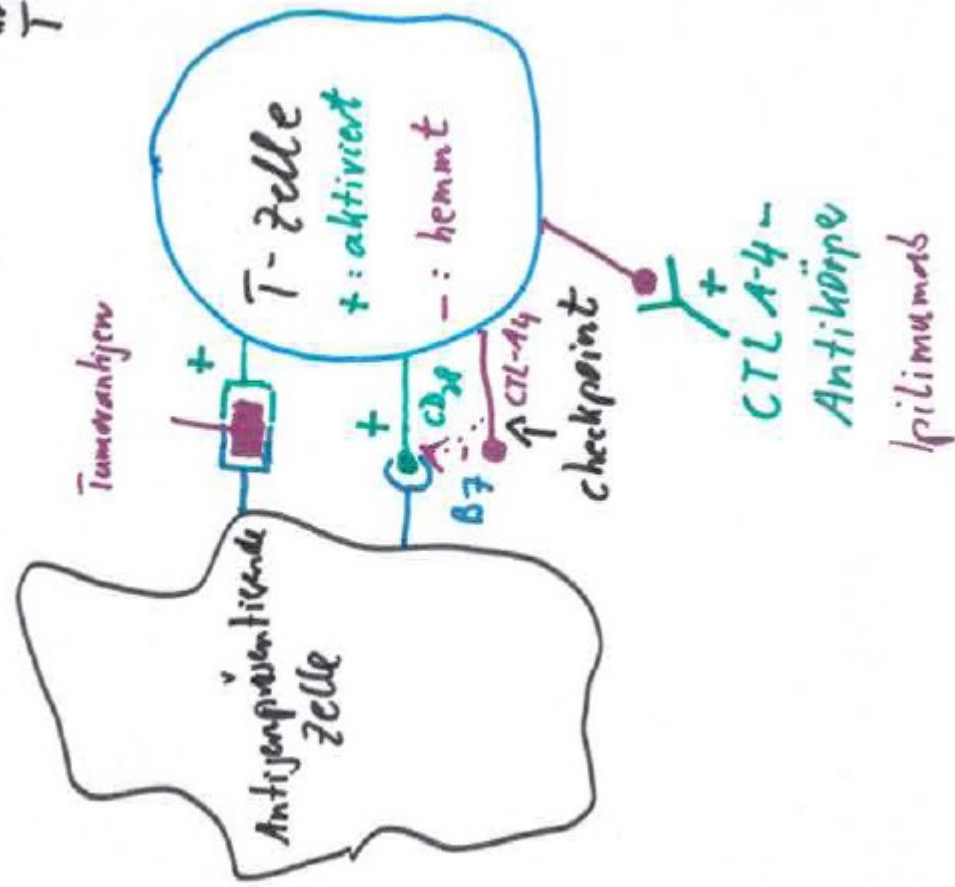
2. **Effektorphase:** Die T-Zellen verlassen den Lymphknoten und wandern zur Tumorzelle, bei der sie an entsprechende Rezeptoren andocken können. Leider verfügt die Tumorzelle über Möglichkeiten, das Andocken der T-Zelle zu verhindern. Dieses geschieht u. a. über die sog. PDL1-Rezeptoren. Verbindet sich PDL1 der Tumorzelle mit PD1 der Killerzelle, kann die Killerzelle die Tumorzelle nicht mehr aktiv angreifen. Hier befindet sich der sog. zweite Checkpoint. Es wurden weitere immunonkologische Substanzen gegen PDL1 entwickelt, sog. PDL1-Inhibitoren. Dieses sind (zurzeit zugelassen): Nivolumab (Opdivo®) und Pembrolizumab (Keytruda®). Diese Substanzen werden vor allem eingesetzt beim malignen Melanom, beim Bronchialkarzinom, zeigen aber ebenso Wirkung beim Nierenzellkarzinom, beim Urothelkarzinom und beim Merkelzelltumor.

Die Wirkungsweise der immunonkologischen Substanzen ist sehr komplex und mit erheblichen Nebenwirkungen, die sich von den uns bisher bekannten Nebenwirkungen antiproliferativer Substanzen unterscheiden, verbunden. Die Nebenwirkungen beziehen sich auf den immunologischen Bereich und beinhalten vor allem Colitis, Pneumonitis, Hypophysitis Hautveränderungen und selbstverständlich auch Blutbildveränderungen. Therapie der Wahl ist Cortison. Bei nicht frühzeitig erkannten Nebenwirkungen ist u. U. mit Todesfolgen zu rechnen.

Die Kontrolle und Führung der Patienten unter immunonkologischen Therapien ist komplex und schwierig, vor allem weil viele Patienten immunonkologische Therapien mit den sogenannten, auf dem Markt frei verkäuflichen Immunstimulanzien verwechseln. Zusätzlich ist die immunonkologische Therapie mit extrem hohen Kosten (ca. 80.000,- bis 150.000,- €) verbunden.

Ich möchte abschließend darauf hinweisen, dass es sich bei der immunonkologischen Therapie um keine kurative, sondern eine rein palliative Therapie handelt und Therapiegewinn und Therapierisiko gut gegeneinander abgewogen werden müssen.

Priming-Phase (Lernphase)  
im LK



Kolonisation  
T-Zelle

Effektorphase (Angriffsphase)  
in der Peripherie

