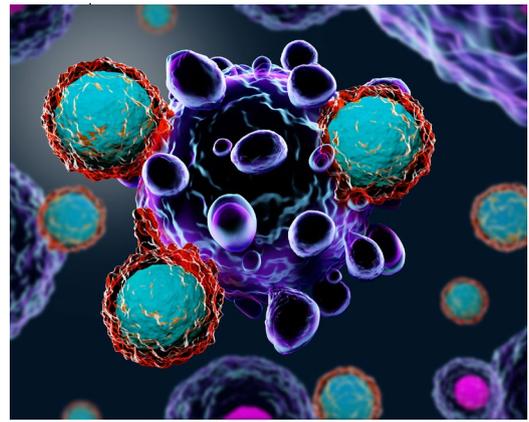


# Die Immuntherapie ist der Chemotherapie überlegen

## Subtypen des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Entscheidend dafür, ob ein Tumor auf eine Immuntherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor anspricht, ist seine Immunogenität. Das kolorektale Karzinom (KRK) gehört eigentlich nicht zu den immunologisch „heißen“ Tumoren. Doch bei ca. 15% dieser Tumoren finden sich Defekte in den DNA-Mismatch-Reparatur(dMMR)-Genen sowie eine hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) – beides wichtige Biomarker für Immunogenität. „Diese Tumortypen sind charakterisiert durch eine hohe Mutationslast und durch eine Expression von tumorspezifischen Antigenen, was wiederum mit einem guten Ansprechen auf eine Immuntherapie assoziiert ist“, so Prof. Josef Rüschoff, medizinischer Leiter bei Targos Molecular Pathology, Kassel. In früheren Phase-I- und Phase-II-Studien zeigte der Inhibitor Pembrolizumab

(Keytruda®), der durch Bindung des Rezeptors „programmed cell death-1“ (PD-1) die Abschaltung der körpereigenen Immunantwort verhindert, bei Patienten mit einem metastasierten MSI-H/dMMR-KRK bereits eine Wirksamkeit. Im Rahmen der offenen, randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE-177 mit 307 Patienten mit einem metastasierten MSI-H/dMMR-KRK führte der PD-1-Inhibitor im Vergleich zur Chemotherapie zu einer Verdopplung des progressionsfreien Überlebens (PFS) – von 8,2 Monaten auf 16,5 Monate [1]. Die 12-Monats-PFS-Rate betrug bei Pembrolizumab 55% im Vergleich zu 37% bei der Chemotherapie. Nach 24 Monaten waren es 48% vs. 19%. Die Ansprechrate betrug bei der Immuntherapie 43,8% vs. 33,1% bei der Chemotherapie, und das Tumoransprechen war



auch deutlich länger im Pembrolizumab-Arm. Unter Pembrolizumab konnte ein komplettes Ansprechen bei 11,1% und ein partielles Ansprechen bei 32,7% dokumentiert werden. Die Vergleichszahlen für die Chemotherapie waren 3,9% bzw. 29,2%. Außerdem war die Immuntherapie verträglicher (22% Nebenwirkungen mit Schweregrad  $\geq 3$  vs. 66%). Auch im Hinblick auf die Lebensqualität bzw. Fatigue erwies sich der PD-1-Inhibitor als überlegen.

Dr. Peter Stiefelhagen

**Quelle:** [1] Andre T et al. N Engl J Med. 2020;383:2207–18; Virtuelle Pressekonferenz „MSD Immunonkologie KEYTRUDA“ (Pembrolizumab): Der erste und einzige zugelassene PD-1-Antikörper zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden MSI-H/dMMR CRC“, 18. Januar 2021 (Veranstalter: MSD Sharp & Dohme)

© Meteltius/Veras / Getty Images / iStock



## Empfehlung für Ustekinumab

### Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa verlaufen in Schüben. Als Schlüsselmoleküle der Entzündungsreaktion gelten u. a. der Tumornekrosefaktor (TNF) sowie die Interleukine IL-12 und IL-23.

Die Therapie zielt in erster Linie darauf ab, den Entzündungsprozess mittels systemischer Steroide einzudämmen. Bei einem unzureichenden Ansprechen auf die konventionelle Therapie ist der IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab (Stelara®) als Erstlinien-Biologikum für beide Indikationen

zugelassen. Der monoklonale Antikörper hemmt die Bioaktivität von IL-12/23, was die Entzündungsreaktion reduziert. Die S3-Leitlinie zu Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) empfehlen den monoklonalen Antikörper nun ebenfalls als Erstlinien-Biologikum bei Patienten, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen. Starker Konsens herrscht auch über die Empfehlung bei steroidabhängigem Verlauf und primärem oder sekundärem

Therapieversagen auf TNF-Antikörper. Grundlage der Empfehlungen sind Daten aus Studien, die eine anhaltende Wirkung und Sicherheit in der Behandlung der Colitis ulcerosa über 92 Wochen zeigten [1]. Eine langfristige Wirkung des IL-12/23-Inhibitors über fast fünf Jahre wurde auch bei Patienten mit Morbus Crohn beobachtet. Die DGVS-Leitlinie zu Morbus Crohn wird noch aktualisiert. Michael Koczorek

**Quelle:** [1] Panaccione R et al. Aliment Pharmacol Ther. 2020;52:1658–75; Digitales Pressebriefing „Aktuelle Leitlinien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen – Leitliniengerechte Therapie der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn mit Ustekinumab“, 16. Februar 2021 (Veranstalter: Janssen-Cilag)

© absolutimages / Fotolia