MedWiss.Online

Blasenkrebs: Antikörper-Kombinationstherapie gegen die Abwehrtricks des Tumors

Würzburger Forschung zu GDF-15 liefert Grundlage für neuen Immuntherapieansatz / Studie zeigt stark verbessertes Ansprechen, wenn Nivolumab mit Visugromab in frühen Therapielinien kombiniert wird

Zwei Antikörper, zwei Angriffspunkte: Die Kombination von Visugromab und Nivolumab könnte die Immuntherapie beim muskelinvasiven Blasenkrebs deutlich verbessern. Der maßgeblich in Würzburg mitentwickelte Antikörper Visugromab blockiert GDF-15 und erleichtert damit Immunzellen den Zugang zum Tumor. Nivolumab blockiert den Immuncheckpoint-Rezeptor PD-1 auf T-Zellen und löst so eine weitere Bremse der Immunabwehr. Die klinische Studie GDFATHER-NEO liefert ermutigende Ergebnisse – und eröffnet eine Perspektive für schonendere Behandlungen. Die endgültigen Ergebnisse wurden am 24. Oktober 2026 auf dem Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) vorgestellt und zeitgleich in der Fachzeitschrift Nature Medicine veröffentlicht.

Würzburg. Ist ein Tumor in der Harnblase bereits in die Muskelschicht der Blasenwand eingedrungen, wird er als muskelinvasives Blasenkarzinom bezeichnet. Mit der Invasion in die Muskelschicht steigt auch das Risiko einer Ausbreitung des Tumors in umliegendes Gewebe oder über Lymph- und Blutbahnen in andere Körperregionen. In der Regel wird das muskelinvasive Blasenkarzinom mit einer Chemotherapie und der operativen Entfernung der Blase behandelt. Oftmals wirkt die Therapie jedoch nur lebensverlängernd. Denn es kommt häufig zu Rückfällen.

Immuntherapien können helfen, dieses Risiko zu senken. So wird beispielsweise der Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab bei Blasenkrebs eingesetzt. Der Antikörper bindet an den Rezeptor PD-1 auf T-Zellen und kann so vom Tumor ausgebremste Immunantworten wieder aktivieren.

Immuncheckpoint-Rezeptor PD-1: Krebszellen exprimieren das Protein PD-L1, um gegen sie gerichtete T-Zellen des Immunsystems zu blockieren. Indem ihr Ligand PD-L1 an den Rezeptor PD-1 auf der T-Zelle bindet, bremst der Tumor deren Aktivität. Nivolumab verhindert, dass PD-L1 sein hemmendes Signal auslöst und die T-Zelle inhibiert.

Immunabwehr auf mehreren Wegen stärken

In der GDFATHER-NEO-Studie wurde untersucht, ob die Immunabwehr durch die gleichzeitige Gabe des Antikörpers Visugromab verstärkt werden kann. Tumoren exprimieren vermehrt GDF-15 um Immunzellen fernzuhalten. Visugromab bindet selektiv an GDF-15 und neutralisiert dessen Funktion. Ursprünglich von der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Jörg Wischhusen an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Würzburg (UKW) präklinisch entwickelt, wird die klinische Entwicklung heute vom Münchner Biotech-Unternehmen CatalYm vorangetrieben.

Wie Tumoren Immunzellen auf Abstand halten: Jörg Wischhusens Arbeitsgruppe zeigte, dass der Wachstumsdifferenzierungsfaktor GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15) ein zentraler Resistenzfaktor gegen Immuntherapien, der neben Blasenkrebs auch bei anderen soliden Tumoren

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

eine Rolle spielen könnte. „Patientinnen und Patienten, die eine niedrige GDF-15-Konzentration im Serum aufwiesen, hatten eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit, wohingegen diejenigen mit einem hohen GDF-15-Wert nicht gut auf die Immuntherapie angesprochen haben“, schildert Wischhusen die Ergebnisse seiner Studie, die 2023 in Nature Communications (https://doi.org/10.1038/s41467-023-39817-3) publiziert wurde. Der Biochemiker erklärt die Gründe: „GDF-15 hemmt die Aktivierung des Integrins LFA-1, welches von T-Zellen benötigt wird, um über die Bindung an das Adhäsionsmolekül ICAM-1 aus den Blutgefäßen ins Tumorgewebe einzuwandern.“ Er vergleicht die Immunzelle mit einem Schwimmer in einem Strömungskanal. Nachdem sie im Lymphknoten aktiviert wurde, macht sie sich in der Blutbahn auf den Weg zum Tumor. Es gelingt ihr jedoch nicht, sich mit ihren „Armen“, den Integrinen, an den „Griffen“ im Strömungskanal festzuhalten, sich herauszuziehen und zum Tumor ins Gewebe zu gelangen, um diesen zu bekämpfen. GDF-15 schwächt gewissermaßen die Schultermuskulatur des Greifarms der Immunzelle.“ Seine Untersuchungen ergaben: Wird GDF-15 blockiert, können mehr T-Zellen den Tumor erreichen und die Immunabwehr unterstützen. Diese Erkenntnisse bildeten die Grundlage für die klinische Entwicklung von Visugromab durch das Münchner Biotech-Unternehmen CatalYm.

Das Forschungsteam stellte sich die Frage, ob sich durch GDF-15 Blockade auch die Wirkung etablierter Immuntherapien wie Nivolumab verstärken lässt. Die am 24. Oktober auf dem Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) in Madrid vorgestellten und in Nature Medicine publizierten Ergebnisse der explorativen Phase-2a-Studie GDFATHER-NEO sagen eindeutig „Ja“.

Mehr vollständige Tumorremissionen unter der Kombination

An der Studie nahmen 31 Patientinnen und Patienten mit einem muskelinvasiven Blasenkarzinom teil, die entweder nicht für eine Chemotherapie infrage kamen oder diese ablehnten. Stattdessen erhielten sie vor der operativen Entfernung des Tumors oder der Harnblase im Abstand von jeweils vier Wochen drei Infusionen des Immuntherapeutikums Nivolumab, entweder in Kombination mit Visugromab oder mit Placebo. Nach der Nachbeobachtungszeit von mehr als einem Jahr zeigte sich: Bei 33 Prozent der mit der Kombination aus Visugromab und Nivolumab behandelten Personen war im Anschluss kein Resttumor mehr nachweisbar, gegenüber acht Prozent unter Nivolumab allein. Auch in der Bildgebung sprachen viermal mehr Patientinnen und Patienten auf die Kombination an (60 Prozent gegenüber 15 Prozent). Die Kombinationstherapie wurde gut vertragen und es traten keine neuen Nebenwirkungen auf.

Damit wurde erstmals eine GDF-15-Blockade erfolgreich mit einer Krebsimmuntherapie im Frühstadium kombiniert. Besonders gut sprach die Kombination bei Tumoren an, in denen bereits CD8-positive T-Zellen vorkamen. Diese Immunzellen können Krebszellen erkennen und gegebenenfalls zerstören. Der Zusammenhang zeigte sich auch unabhängig von den etablierten Biomarkern, die bislang dabei helfen sollen, das Ansprechen auf eine Immuntherapie vorherzusagen. Dies könnte künftig neue Möglichkeiten eröffnen, um geeignete Patientinnen und Patienten für eine Behandlung zu identifizieren. Eine zuvor ebenfalls unter Würzburger Beteiligung in *Nature* publizierte Studie hatte bereits gezeigt, dass Visugromab insbesondere auch die Einwanderung von $CD8^+$ T Zellen ins Tumorgewebe verstärkt (Melero et al., Nature 2025).

Potenzial über den Blasenkrebs hinaus

„Die Ergebnisse machen Hoffnung, dass künftig mehr Patientinnen und Patienten diese sehr aggressive Krebserkrankung überleben werden. Die Immuntherapie, die das ermöglicht, ist vergleichsweise gut verträglich und kann im Idealfall auch einen Erhalt der Blase ermöglichen“, erklärt Jörg Wischhusen. Trotz seiner Zuversicht schränkt er ein: „Da die Studie zwar verblindet, aber recht klein war, und sequentiell rekrutiert wurde, müssen die Befunde noch in größeren randomisierten Studien bestätigt werden. Darüber hinaus erscheint eine Ausweitung der

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

neoadjuvanten Visugromab-Gabe auf weitere Tumorentitäten durchaus vielversprechend."

CatalYm treibt die Entwicklung von Visugromab bereits in weiteren Phase-2b-Studien voran. Dazu zählen Studien bei metastasiertem nicht plattenepithelialem nicht kleinzelligem Lungenkrebs in der Erstlinie, in der Zweitlinie, beim hepatozellulären Karzinom in der Zweitlinie sowie bei Kachexie. Die tumorbedingte Kachexie (Auszehrung) ist eine schwere Erkrankung, von der ein erheblicher Anteil der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Krebs betroffen ist. Der Therapieansatz erfolgt hier durch die Hemmung der Aktivierung des GDF-15/GFRAL-Signalwegs im Hirnstamm, der maßgeblich zu Gewichtsverlust und Appetitunterdrückung bei Krebspatientinnen und -patienten beiträgt.

Förderung, Koordination, Beteiligung

Die CatalYm GmbH mit Sitz in München und San Francisco war Sponsor der Studie und somit verantwortlich für die Finanzierung, das Studiendesign und die Bereitstellung des Prüfpräparats Visugromab. Zudem begleitete das Unternehmen die klinische Entwicklung des Wirkstoffs und führte fortlaufende Biomarkeranalysen von Blutproben und Tumorgewebe durch. Auf Unternehmensseite leitete PD Dr. Felix Lichtenegger die Studie. Die Koordination erfolgte durch das IRCCS Ospedale San Raffaele und die Universität Vita-Salute San Raffaele in Mailand. Erstautor und leitender Prüfarzt war Prof. Dr. Andrea Necchi, der die urogenitale medizinische Onkologie am IRCCS leitet und zu den international führenden Experten seines Fachgebiets zählt. Er war maßgeblich an der Konzeption der Studie, der Behandlung der Patientinnen und Patienten, der Datenauswertung und der Präsentation der ersten Ergebnisse beteiligt. Weitere Studienzentren befanden sich in Turin und Rom.

Prof. Dr. Andrea Necchi resümiert: „Mehr als die Hälfte aller Patientinnen und Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs, die eine neoadjuvante Immuncheckpoint-Therapie erhalten, erreichen weiterhin kein bedeutsames Ansprechen, und die Möglichkeiten zum Erhalt der Harnblase sind nach wie vor begrenzt. Die Vorteile, die sich sowohl bei pathologischen als auch bei radiologischen Untersuchungen zeigten, darunter ein tieferes Ansprechen und eine höhere Eignung für blasenerhaltende Behandlungsansätze, sprechen dafür, dass die Neutralisierung von GDF-15 eine klinisch relevante Strategie ist, um einer Resistenz gegen Immuntherapien entgegenzuwirken oder deren Entstehung möglicherweise zu verhindern. Zusammengenommen verdeutlichen diese Ergebnisse das breite Potenzial von Visugromab, die Antitumorimmunität zu verstärken und die klinischen Behandlungsergebnisse bei Patientinnen und Patienten mit lokal begrenzten, immunresponsiven Krebserkrankungen zu verbessern."

Publikation: Necchi, A., Mercinelli, C., Maiorano, B.A. *et al.* Neoadjuvant nivolumab with or without visugromab in muscle-invasive bladder cancer: the phase 2a GDFATHER-NEO trial. *Nat Med* (2026). https://doi.org/10.1038/s41591-026-04740-9

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de