

Lefitolimod bei kleinzelligem Lungenkrebs: Gezielte Anregung des Immunsystems als Therapie

Datum: 23.11.2022

Original Titel:

Immunotherapeutic maintenance treatment with toll-like receptor 9 agonist lefitolimod in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the exploratory, controlled, randomized, international phase II IMPULSE study.

MedWiss - Immuntherapien zielen meist darauf ab, gezielt Prozesse der Krebszellen zu stören und sie so am Wachstum zu hindern oder für das Immunsystem angreifbar zu machen. Der Wirkstoff Lefitolimod wird für den Einsatz bei kleinzelligem Lungenkrebs entwickelt und soll durch eine Stärkung des Immunsystems helfen.

Krebszellen können sich nicht nur deutlich öfter und schneller teilen als normale Körperzellen, sie schaffen es auch, das Immunsystem auszutricksen. Normalerweise werden Fehler in Zellen durch Reparaturmechanismen behoben. Trägt eine Zelle doch deutliche Veränderungen, kann das Immunsystem sie normalerweise erkennen und vernichten. Doch Krebszellen besitzen bestimmte Mechanismen, die ihnen dabei helfen, für das Immunsystem „unsichtbar“ zu werden oder das Immunsystem „auszubremsen“.

Stärkung des Immunsystems hilft bisher nur bei wenigen Krebsarten

Eine allgemeine und ungezielte Stärkung des Immunsystems ist bei den meisten Krebsarten nicht wirkungsvoll, da die Ausweichstrategien der Krebszellen weiterhin aktiv sind. Moderne zielgerichtete Therapien bei Lungenkrebs greifen zum Teil in diese Prozesse ein und helfen dem Immunsystem wirksamer gegen die Krebszellen vorgehen zu können. Für die Behandlung von kleinzelligem Lungenkrebs (SCLC) sind solche Therapien aber bisher noch nicht zugelassen.

Gezielte Immunreaktion als Erhaltungstherapie?

Forscher aus Deutschland, Spanien und Großbritannien haben in einer Phase-II-Studie einen Wirkstoff untersucht, der hingegen eine gezielte Aktivierung des Immunsystems fördern soll. Lefitolimod bindet gezielt an spezielle Rezeptoren, die eine Immunreaktion auslösen, wenn Bakterien in den Körper eindringen. Der Wirkstoff täuscht sozusagen gezielt einen Angriff von außen vor - ohne jedoch Entzündungsreaktionen auszulösen. Das Immunsystem soll so stärker in Alarmbereitschaft versetzt werden.

Einsatz nach Chemo- und Strahlentherapie

Der Hersteller sieht Lefitolimod als Wirkstoff für die Erhaltungstherapie, also wenn eine erfolgreiche Erstlinienbehandlung stattgefunden hat. Bei kleinzelligem Lungenkrebs ist das eine Chemotherapie, möglichst in Kombination mit einer Bestrahlung. So sollen möglichst viele Krebszellen zerstört werden, die Behandlung schwächt aber auch das Immunsystem. Durch Lefitolimod soll das Immunsystem gestärkt werden und der Umstand genutzt werden, dass Bruchstücke der zerstörten Tumorzellen (Antigene) im Blut der Patienten schwimmen und den Immunzellen zeigen können, was

sie angreifen müssen.

IMPULSE-Studie mit 103 Patienten

Die Wissenschaftler berichten, dass an ihrer Untersuchung 103 Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligem Lungenkrebs teilnahmen. Bei den teilnehmenden Patienten zeigte sich nach vier Zyklen platin-basierter Erstlinientherapie nachweislich ein Ansprechen des Tumors auf die Behandlung. Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Zwei Drittel bekamen im Anschluss Lefitolimod als Erhaltungstherapie, ein Drittel erhielt die übliche Standardtherapie. Alle Patienten wurden entsprechend behandelt, bis es zu einem Fortschreiten der Erkrankung oder nicht annehmbaren Nebenwirkungen kam.

Lefitolimod zeigte erwartete Wirkung bei den Krebspatienten

Von den 103 teilnehmenden Patienten erhielten 62 Lefitolimod, 41 erhielten die Standardbehandlung. Lefitolimod zeigte bei den Patienten ein gutes Sicherheitsprofil. Die Wissenschaftler konnten bestätigen, dass Lefitolimod für eine Aktivierung von Monozyten und eine verstärkte Produktion bestimmter Immuneiweiße sorgte. Monozyten sind die Vorstufe von sogenannten Fresszellen (Makrophagen). Sie können andere Immunzellen stimulieren und abgestorbene oder zerstörte Zellen beseitigen. Das gebildete Immuneiweiß ist ein Botenstoff, der dabei hilft, die Immunreaktion zu verstärken.

Patienten mit geringer Anzahl bestimmter Immunzellen und COPD profitieren

Die Wissenschaftler sahen bei der statistischen Auswertung der Daten aller Teilnehmer keinen statistisch eindeutig nachweisbaren Vorteil der Erhaltungstherapie mit Lefitolimod hinsichtlich der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder dem Gesamtüberleben. Schauten sich die Forscher aber zwei Patientengruppen gezielt an, konnten die Wissenschaftler einen Effekt von Lefitolimod auf das Gesamtüberleben statistisch nachweisen. Bei Patienten mit nur einer geringen Anzahl bestimmter Immunzellen im Blut (CD86-positive B-Zellen) und Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) scheint die Behandlung mit Lefitolimod Vorteile zu bieten.

Eine Hürde auf dem Weg zur Zulassung genommen

Die Wissenschaftler fassen zusammen, dass Lefitolimod die erwartete Wirkung bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs hatte und gut vertragen wurde. Die Behandlung zeigte zwar nicht bei allen Patienten Vorteile, jedoch scheinen Patienten mit einer geringen Zahl bestimmter Blutzellen oder COPD von Lefitolimod als Erhaltungstherapie zu profitieren. Daher stützten die Daten dieser Studie weitere Untersuchungen zum Einsatz von Lefitolimod bei kleinzelligem Lungenkrebs.

Weitere Erprobung in Phase-III-Studie

Inzwischen wird Lefitolimod in einer Phase-III-Studie untersucht. Nachdem ein Wirkstoff in einer Phase-II-Untersuchung seine Wirksamkeit und Verträglichkeit bei einer kleineren Anzahl Patienten gezeigt hat, werden in Phase-III-Studien weitere Daten zu Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Dosierung gesammelt. Diese Daten sind für eine Zulassung als Arzneimittel notwendig.

Referenzen:

Thomas M, Ponce-Aix S, Navarro A, Riera-Knorrenschild J, Schmidt M, Wiegert E, Kapp K, Wittig B, Mauri C, Dómine Gómez M, Kollmeier J, Sadjadian P, Fröhling KP, Huber RM, Wolf M; IMPULSE study team. Immunotherapeutic maintenance treatment with toll-like receptor 9 agonist lefitolimod in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the exploratory, controlled, randomized, international phase II IMPULSE study. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(10):2076-2084. doi: 10.1093/annonc/mdy326. Mologen AG, [Produktseite zu Lefitolimod](#), abgerufen am 27.03.2019 Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums "[Immunsystem und Krebs](#)", abgerufen am 27.03.2019