

Visugromab überwindet Resistenz gegen Krebsimmuntherapie

Würzburger Antikörper zeigt langanhaltende Remissionen nach Versagen etablierter Krebsimmuntherapien

Langzeitdaten der internationalen GDFATHER-01-Studie belegen das Potenzial des in Würzburg entwickelten Anti-GDF-15-Antikörpers Visugromab bei Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung auf etablierte Immuntherapien nicht mehr ansprach.

Würzburg. Tumoren können das Immunsystem austricksen, indem sie das Oberflächenprotein PD-L1 bilden. Bindet dieses Protein an den PD-1-Rezeptor auf T-Zellen, wird deren Angriff auf den Tumor gebremst. Moderne Immuntherapien lösen diese Bremse und reaktivieren so die körpereigene Krebsabwehr. Dennoch sprechen viele Patientinnen und Patienten nicht ausreichend auf diese Behandlung an. Ein Grund dafür sind weitere immunsuppressive Mechanismen, wie der von vielen Tumoren produzierte Botenstoff GDF-15. Die tumorimmunologische Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Jörg Wischhusen an der Würzburger [Frauenklinik](#) konnte gemeinsam mit ihrem Spin-off [CatalYm](#) in präklinischen Modellen demonstrieren, dass eine Blockade von GDF-15 die Wirksamkeit etablierter Immuntherapien deutlich verstärken kann. Der in Würzburg entwickelte Antikörper Visugromab erzielte nun in einer internationalen Phase-I/II-Studie langanhaltende Tumorremissionen bei Patientinnen und Patienten, bei denen etablierte Immuncheckpoint-Therapien bereits versagt hatten. Die Langzeitdaten der sogenannten GDFATHER-01-Studie wurden im renommierten [Journal of Hematology & Oncology](#) veröffentlicht.

„Wir sehen hier erstmals im großen klinischen Maßstab, dass die gezielte Blockade von GDF-15 bei einer Patientengruppe wirkt, für die es bislang kaum noch überzeugenden Therapieoptionen gab“, kommentiert Jörg Wischhusen. „Dass viele dieser Remissionen über Jahre stabil bleiben, ist aus Sicht eines Tumorimmunologen ein sehr starkes Signal.“

In der Phase-I/II-Studie wurde Visugromab in Kombination mit dem PD-1-Blocker Nivolumab bei stark vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkrebs, Urothelkarzinom und Leberkrebs eingesetzt. Alle Studienteilnehmenden hatten zuvor nicht oder nur vorübergehend auf eine Anti-PD-1 beziehungsweise Anti-PD-L1-Immuntherapie angesprochen (Anti-PD-(L)1-Relaps bzw. -Refraktär).

Außergewöhnliche Wirksamkeit trotz Immuntherapie-Resistenz

Die Kombination aus Visugromab (10 mg/kg) und Nivolumab (240 mg), die alle zwei Wochen bis zum Auftreten von Progress oder Unverträglichkeit verabreicht wurde, zeigte eine vielversprechende Wirksamkeit. So lagen die objektiven Ansprechraten in allen drei untersuchten Tumorentitäten bei rund 14 bis 19 Prozent. Besonders bemerkenswert war die mediane Dauer des Ansprechens von 28,8 Monaten, die damit mehr als doppelt so lang war wie unter der ursprünglichen Standard-Immuntherapie mit 12,0 Monaten. Zudem erreichten 61,5 Prozent der Patientinnen und Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, eine vollständige radiologische oder metabolische Remission. Sieben der acht Komplettremissionen bestanden zum Zeitpunkt der Auswertung weiterhin.

„Für ein so schwer vorbehandeltes, als immuntherapie-refraktär definiertes Kollektiv sind Tiefe und Dauer der beobachteten Remissionen außergewöhnlich“, berichtet Dr. Maria Elisabeth Goebeler,

Leiterin der Early Clinical Trial Unit (ECTU) des Comprehensive Cancer Centers und der Medizinischen Klinik II am UKW, in der die Patienten behandelt wurden. „Dass viele dieser Remissionen über mehr als zwei Jahre anhalten und häufig ausgeprägter sind als die ursprüngliche Antwort auf die erste Immuntherapie, spricht stark für eine echte Überwindung von Resistenzmechanismen.“

Internationale Studie ebnet den Weg für weitere klinische Entwicklung

Die GDFATHER-01-Studie wurde an mehreren Zentren in Spanien, Deutschland, der Schweiz und Italien durchgeführt. Neben der Würzburger Arbeitsgruppe waren an dem Programm auch Prof. Dr. Ralf Bargou (Lehrstuhl für Translationale Onkologie am UKW und Direktor des Comprehensive Cancer Center Mainfranken) im Advisory Board, der international koordinierende Studienleiter Prof. Ignacio Melero (Pamplona/Oxford) und Prof. Dr. Eugen Leo, damaliger Chief Medical Officer des Unternehmens CatalYm, beteiligt. Leo bewertet insbesondere die lange Dauer der Remissionen und das günstige Sicherheitsprofil als wichtige Grundlage für die weitere klinische Entwicklung.

Die Entwicklung von Visugromab wird bereits in weiteren Studien fortgesetzt, wie zum Beispiel in der Erstlinientherapie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms sowie neoadjuvant bei muskelinvasivem Blasenkrebs (GDFATHER NEO). Erste Daten lassen erwarten, dass die Kombination mit Nivolumab die Ansprechraten und die Häufigkeit pathologischer Komplettremissionen auch bei immuntherapie-naiven Patientinnen und Patienten deutlich erhöhen kann. Darüber hinaus wird am UKW eine Kachexiestudie vorbereitet. Hier soll Visugromab gegen den unkontrollierten Gewichtsverlust und Muskelschwund eingesetzt werden, der häufig als Begleiterkrankung von Krebs auftritt.

Translationale Immunonkologie aus Würzburg

Die Entwicklung von Visugromab und die maßgebliche Beteiligung an seiner klinischen Prüfung verdeutlichen exemplarisch die Stärke der translationalen Immunonkologie in Würzburg. Hier werden Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung konsequent in neue Therapieansätze und frühzeitig in klinische Studien überführt.

Prof. Dr. Hermann Einsele, Direktor der Medizinischen Klinik II und Sprecher des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen NCT WERA, resümiert: „Die jetzt publizierten Ergebnisse zeigen exemplarisch, wie aus einer grundlagenwissenschaftlichen Idee in Würzburg ein internationales klinisches Entwicklungsprogramm entstehen kann. Für unsere Patientinnen und Patienten eröffnen sich damit langfristig zusätzliche Therapieoptionen in Situationen, in denen klassische Immuntherapien bislang an ihre Grenzen stoßen.“

Publikation: Melero I, de Miguel M, Garralda Cabanas E, et al. *Long-term follow-up of a phase 1/2 trial of anti-GDF-15 antibody visugromab plus anti-PD-1 antibody nivolumab in anti-PD-1/-L1 relapsed/refractory solid tumors.* J Hematol Oncol. 2026; Article in Press.
doi:10.1186/s13045-026-01818-2