

Darmgesundheit: Mikrobiom und therapeutische Wirksamkeit bei der Immuntherapie gegen Krebs

PD Dr. med. Oana-Diana Persa
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München



Honorare für Vorträge, Fortbildungen und Beratertätigkeiten:
Sanofi, Pierre Fabre, Sun Pharma, MSD, BMS, Almirall

- Das Mikrobiom ist die Gesamtheit aller Mikroorganismen (vor allem Bakterien aber auch Pilze und Viren) die in und auf einem Lebewesen leben.
- Beim Menschen sitzt der größte Teil im Darm, aber auch auf der Haut und an den Schleimhäuten
- Verhältnis zwischen menschliche Zellen und bakterielle Zellen ist ungefähr 1:1 bis 1.3
- Gesamtgewicht des Mikrobioms 1-2 kg



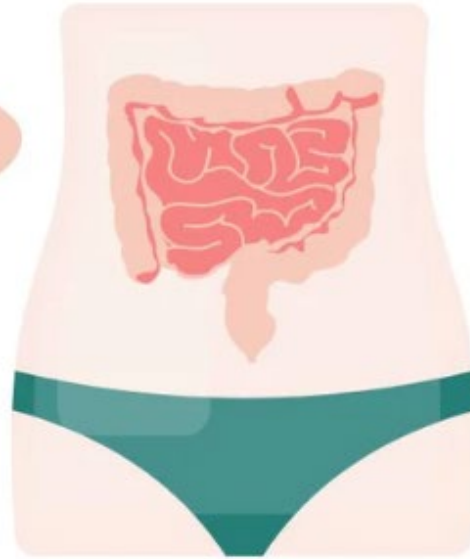
Psyche & Emotion



Vitaminproduktion



Immunsystem



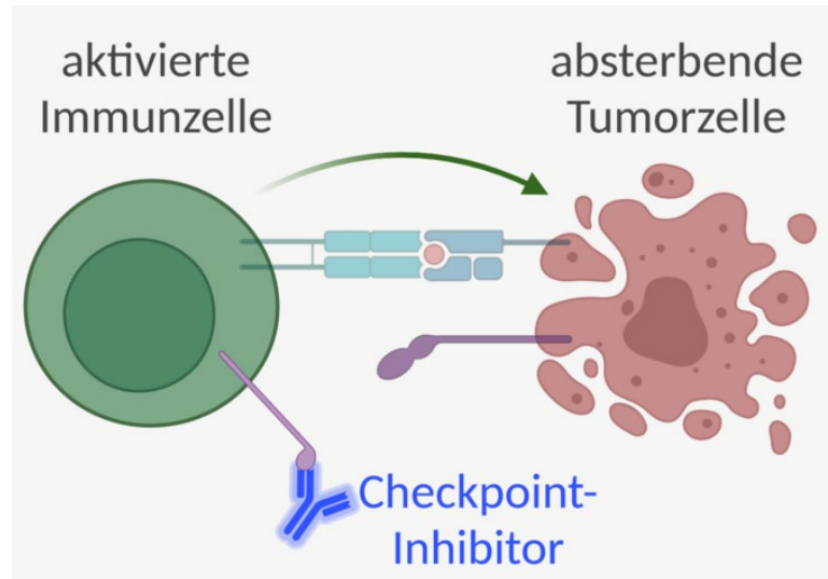
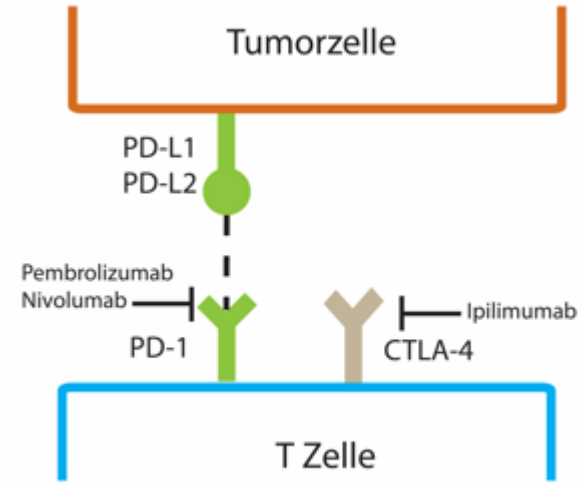
Hormonregulation



Verdauung



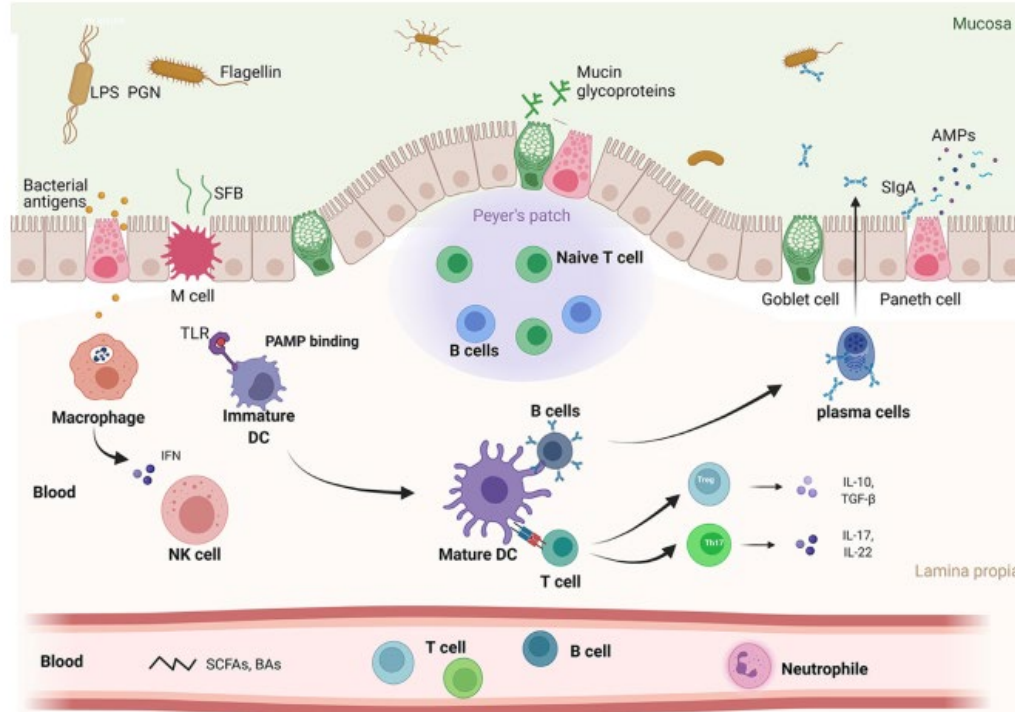
Energie



Immuntherapie verstärkt das Immunsystem damit es selbst die Krebszellen erkennen und entfernen kann

Wirksamkeit der Immuntherapie hängt von vielen Faktoren ab

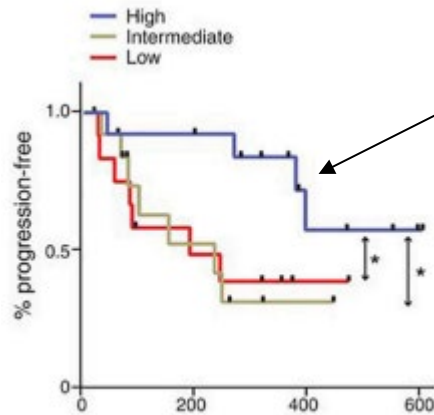
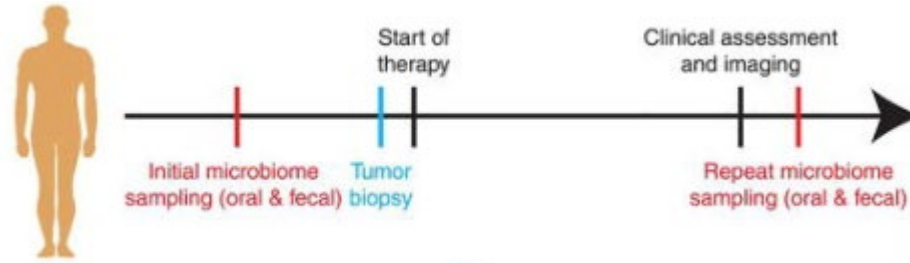




Die Darmflora beeinflusst nicht direkt den Tumor, sondern die „Einstellung“ des Immunsystems.

Darmbakterien beeinflussen den Erfolg der Immuntherapie weil sie das Immunsystem „mitprogrammieren“

Li et al 2022 EBioMedicine.



Patienten mit einem vielfältigen Darmmikrobiom und gutem Ansprechen

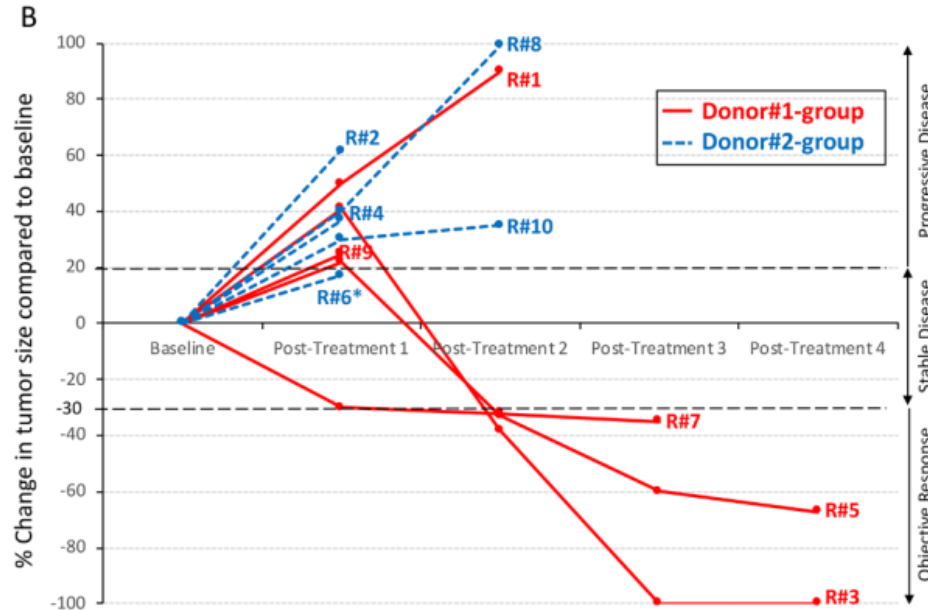
Stuhlproben von Patienten vor Immuntherapie wurde sequenziert, um die Zusammensetzung der Darmbakterien zu untersuchen. Das Ansprechen auf der Immuntherapie wurde dann

Ergebnisse:

Vielfalt des Darmmikrobioms fördert das Ansprechen auf die Immuntherapie bei Hautkrebs, Lungenkrebs, Darmkrebs und Nierenkrebs

Bakterien aus der Familie der Ruminococcaceae sind mit einem Ansprechen assoziiert. Andere Bakterien die mit einem Ansprechen assoziiert sind: Akkermansia muciniphila, Bifidobacterium longum, Collinsella aerofaciens, and Enterococcus faecium

Gopalakrishnan et al. 2018 Science; Matson et al. 2018 Science; Routy et al. 2018 Science



Stuhltransplantation + Re-induktion PD-1 Inhibitor

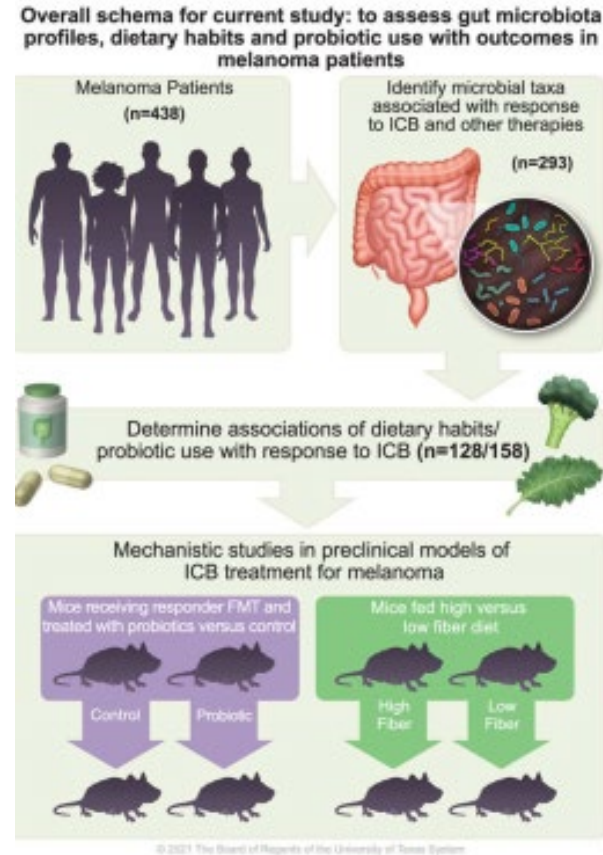
Spender: Patienten mit einer CR von mindestens 1 Jahr unter Immuntherapie mit PD-1 Inhibitor für ein fortgeschrittenes Melanom

Empfänger: Patienten mit Progress unter Immuntherapie mit PD-1 Inhibitor für ein fortgeschrittenes Melanom

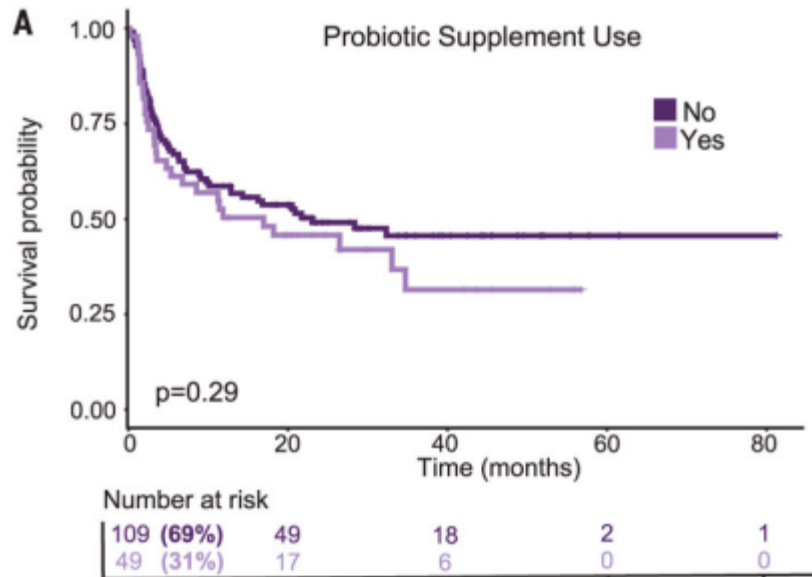
-> Stuhltransplantation kann Resistenzmechanismen auf ICI überwinden

Baruch et al 2020 Science

Fördern Probiotika das Ansprechen auf die Immuntherapie?



Spencer et al 2021 Science

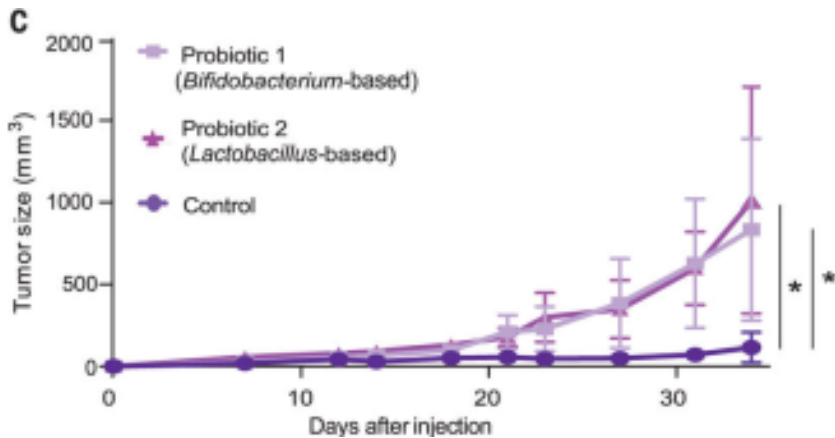
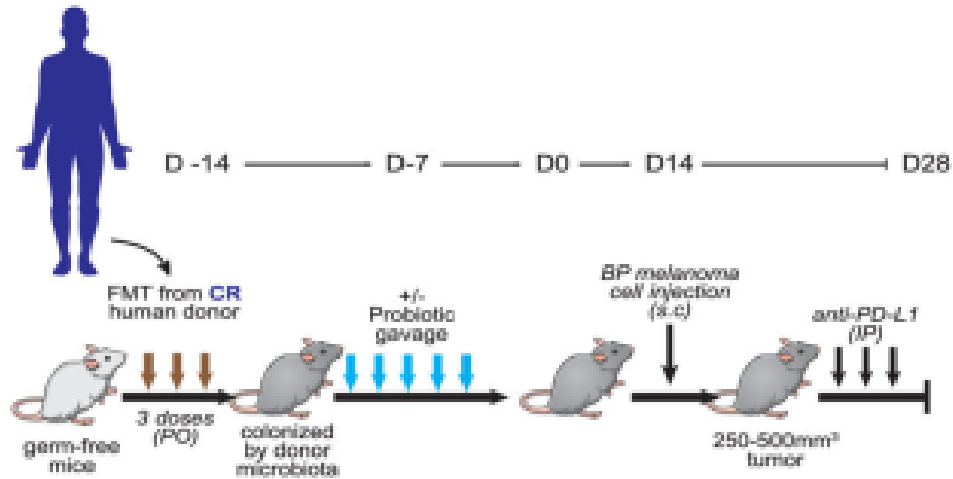


Das Gesamtüberleben von Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom unter ICI Therapie und Einnahme von Probiotika ist deutlich verkürzt

Keine Probiotika unter der Immuntherapie da dadurch der Therapieeffekt gehemmt wird !!!!

Probiotika enthalten Milchsäurebakterien -> eher entzündungshemmend wirken

Spencer et al 2021 Science

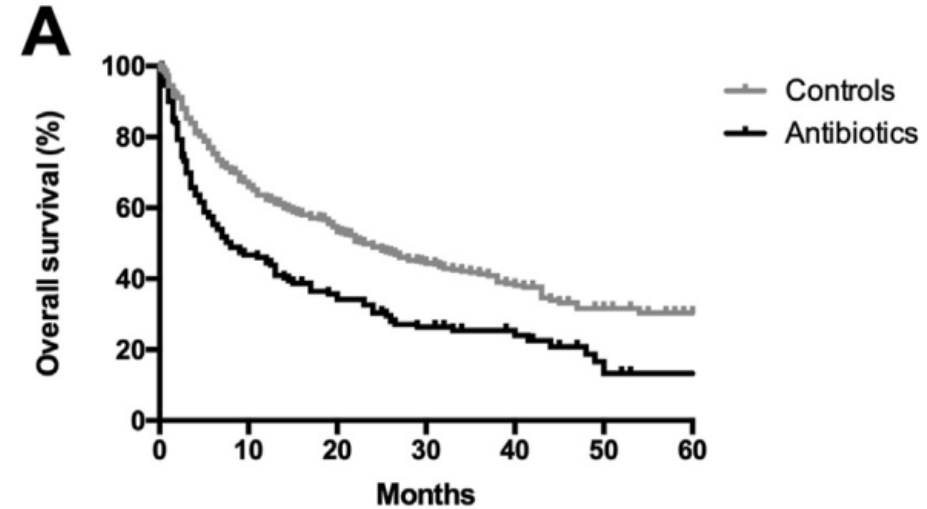
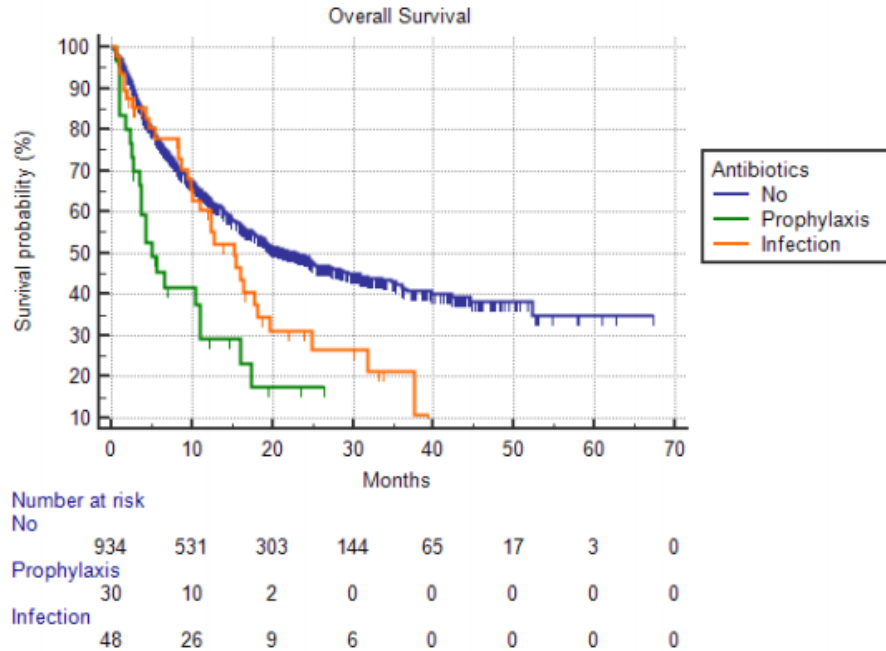


Spencer et al 2021 Science

Stuhltransplantation von einem Patienten mit einem exzellenten Ansprechen auf die Immuntherapie → Mausmodell für Melanom.

Die gleichzeitige Gabe von Probiotika (Lactobacillus/Bifidobacterium) unter der Immuntherapie fördert das Tumorwachstum

Keine Probiotika unter der Immuntherapie da dadurch der Therapieeffekt gehemmt wird !!!!



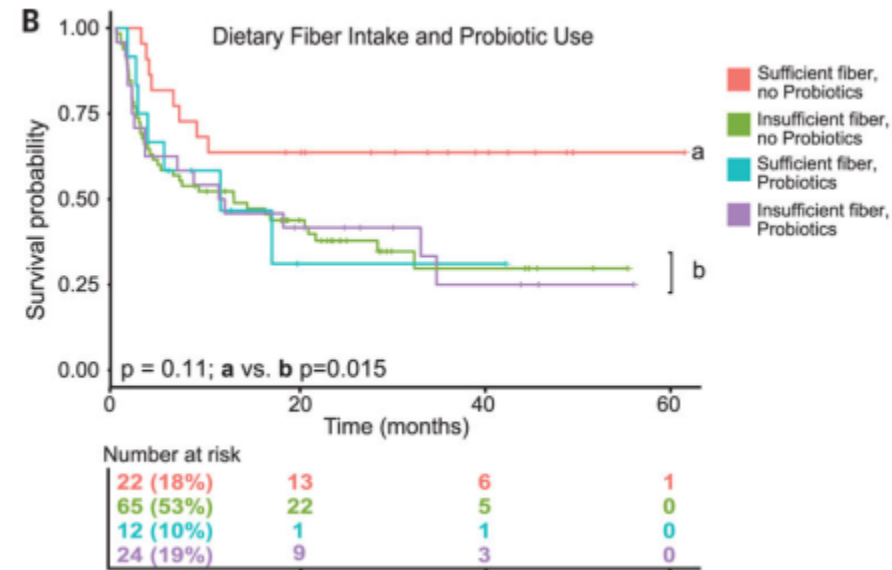
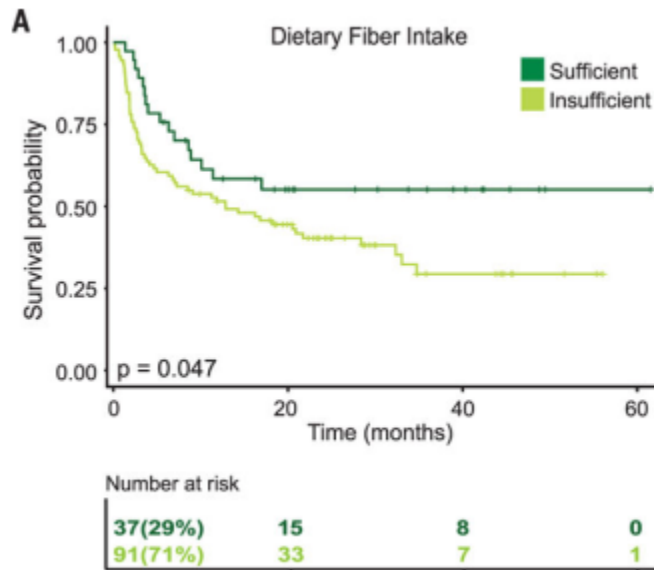
Antibiotika vor allem im ersten Monat vor Start der ICI hemmen das Therapieansprechen, da sie die Vielfalt der Darmbakterien reduzieren.

Zeitfenster 30 Tage vor Einleitung der Immuntherapie und 6 Wochen nach Start der Immuntherapie

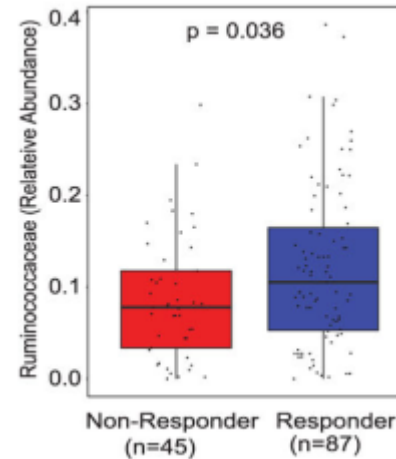
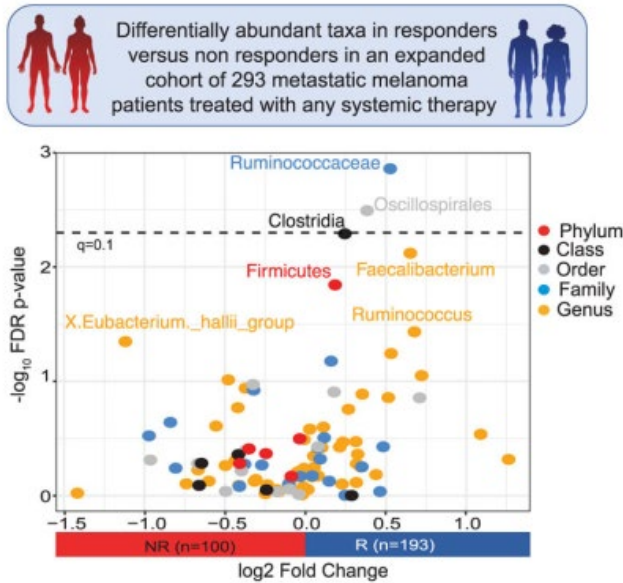
Breitspektrum Antibiotika haben einen besonders ungünstigen Effekt

Cortellini et al 2020 J Immunother Cancer,

Kostine et al 2021 Eur J Cancer

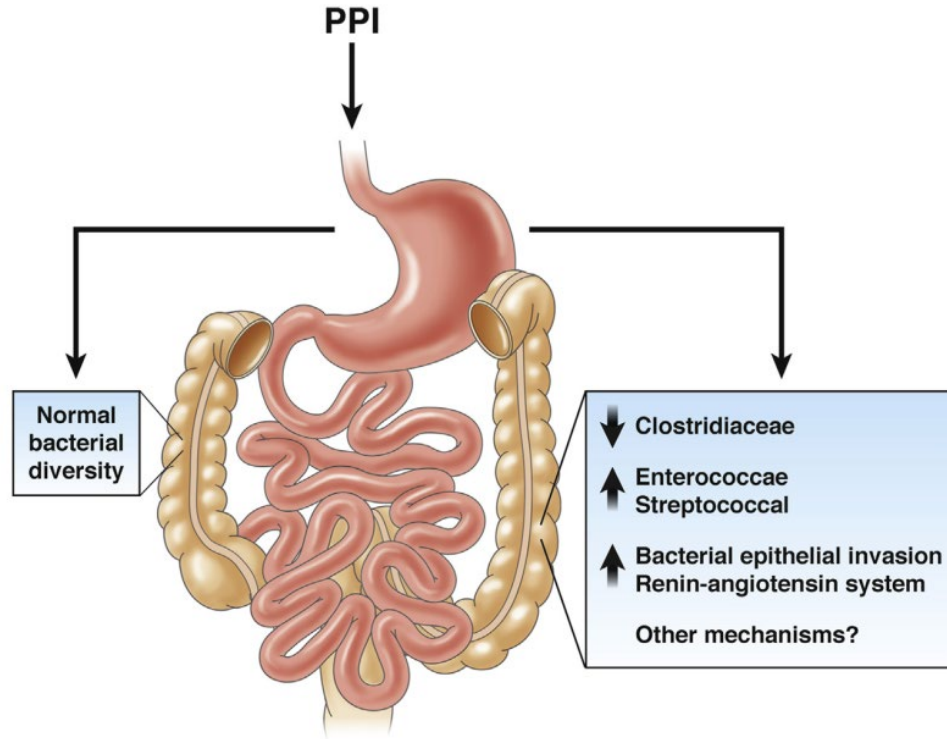


Spencer et al 2021 Science



Bakterien aus dem Genus Ruminococcaceae sind signifikant bei Patienten mit einem Therapieansprechen unter der Immuntherapie Darmflora vermehrt.
Korrelation zwischen Ruminococcaceae und faserreiche Ernährung (Ruminococaceae sind bei der Fermentation von Fasern involviert)

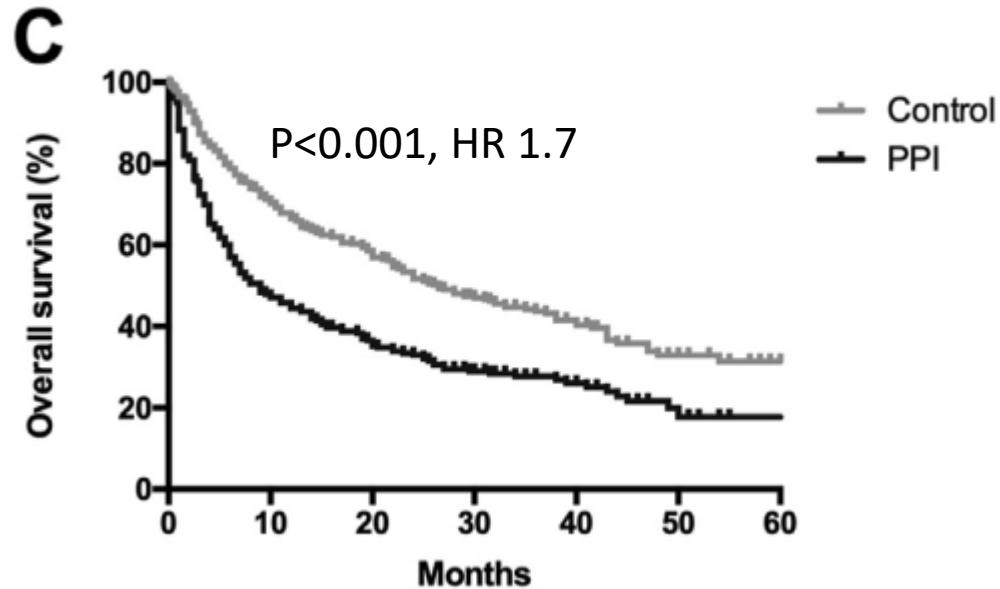
Spencer et al 2021 Science



**Fördern oder Hemmen Protonpumpenhemmer
(Medikament die die Magensäure reduzieren)
das Ansprechen auf ICI?**

Kostine et al 2021 Eur J Cancer

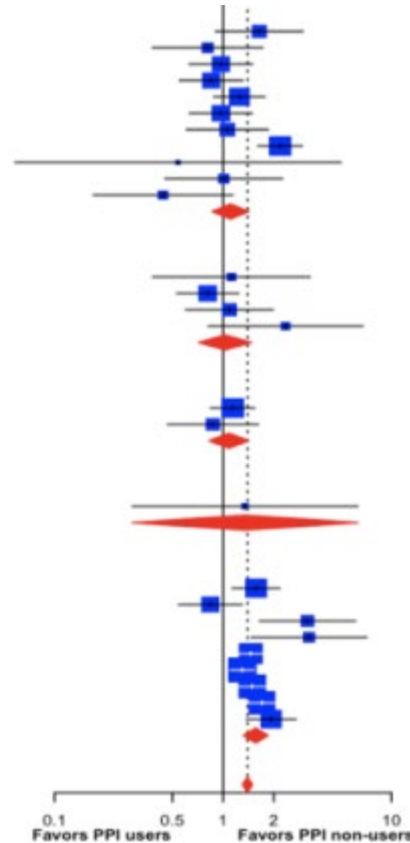
Einzelne Studien zeigen ein schlechtes Ansprechen bei gleichzeitiger Gabe von PPI, aber es gibt auch Studien, die keinen Unterschied zeigen



Kostine et al 2021 Eur J Cancer

Protonpumpenhemmer unter Immuntherapie

Study	Effect Size	95% CI	Weight	95% CI
Melanoma				
CheckMate 069 (nivolumab+ipilimumab)	0.49	0.3054	1.1%	1.64 [0.90; 2.98]
CheckMate 069 (ipilimumab)	-0.21	0.3852	0.7%	0.81 [0.38; 1.72]
CheckMate 067 (nivolumab+ipilimumab)	-0.03	0.2213	1.7%	0.97 [0.63; 1.50]
CheckMate 067 (nivolumab)	-0.16	0.2214	1.7%	0.85 [0.55; 1.31]
CheckMate 067 (ipilimumab)	0.22	0.1783	2.3%	1.25 [0.88; 1.77]
CheckMate 066 (nivolumab)	-0.03	0.2196	1.8%	0.97 [0.63; 1.49]
Gaucher 2021	0.06	0.2859	1.2%	1.06 [0.61; 1.86]
Kostine 2021	0.78	0.1553	2.7%	2.18 [1.61; 2.96]
Peng 2021	-0.62	1.1373	0.1%	0.54 [0.06; 5.02]
Afzal 2019	0.01	0.4106	0.6%	1.01 [0.45; 2.26]
Failing 2016	-0.82	0.4877	0.5%	0.44 [0.17; 1.14]
Total (95% CI)			14.4%	1.11 [0.86; 1.42]
Heterogeneity: Tau ² = 0.0929; Chi ² = 26.22, df = 10 (p < 0.01); I ² = 62%				
Advanced RCC				
Mollica 2022 (nivolumab+ipilimumab)	0.11	0.5491	0.4%	1.12 [0.38; 3.29]
Mollica 2022 (nivolumab)	-0.21	0.2168	1.8%	0.81 [0.53; 1.24]
Kostine 2021	0.09	0.3059	1.1%	1.09 [0.60; 1.99]
Peng 2021	0.85	0.5396	0.4%	2.35 [0.82; 6.77]
Total (95% CI)			3.6%	1.03 [0.72; 1.47]
Heterogeneity: Tau ² = 0.0223; Chi ² = 3.57, df = 3 (p < 0.01); I ² = 16%				
HCC				
Jun 2021	0.13	0.1546	2.7%	1.14 [0.84; 1.54]
Lee 2020	-0.14	0.3172	1.0%	0.87 [0.47; 1.62]
Total (95% CI)			3.7%	1.08 [0.82; 1.42]
Heterogeneity: Tau ² = 0; Chi ² = 0.59, df = 1 (p < 0.01); I ² = 0%				
SCC head and neck cancer				
Peng 2021	0.30	0.7873	0.2%	1.35 [0.29; 6.32]
Total (95% CI)			0.2%	1.35 [0.29; 6.32]
Heterogeneity: not applicable				
Uncategorized cancers				
Buti 2021	0.45	0.1676	2.5%	1.57 [1.13; 2.18]
Gaucher 2021	-0.17	0.2222	1.7%	0.84 [0.54; 1.30]
Giordan 2021 (antibiotics-)	1.15	0.3355	0.9%	3.17 [1.64; 6.12]
Giordan 2021 (antibiotics+)	1.18	0.4032	0.7%	3.24 [1.47; 7.14]
Husain 2021 (first line)	0.38	0.1385	3.1%	1.46 [1.11; 1.92]
Husain 2021 (non-first line)	0.26	0.0842	4.5%	1.30 [1.10; 1.53]
Alessio 2020	0.40	0.0957	4.2%	1.49 [1.24; 1.80]
Kostine 2021	0.53	0.1010	4.0%	1.70 [1.39; 2.07]
Ruiz 2020	0.66	0.1740	2.4%	1.93 [1.37; 2.71]
Total (95% CI)			23.9%	1.56 [1.32; 1.85]
Heterogeneity: Tau ² = 0.0382; Chi ² = 22.08, df = 8 (p < 0.01); I ² = 64%				
Total (95% CI)			100.0%	1.40 [1.30; 1.49]
Heterogeneity: Tau ² = 0.0195; Chi ² = 90.29, df = 51 (p < 0.01); I ² = 44%				
Test for subgroup differences: Chi ² = 19.88, df = 6 (p < 0.01)				



Metanalyse der gleichzeitigen Gabe von PPI und IC zeigte einen negativen Effekt auf das Gesamtüberleben.

In der Subgruppe der Melanompatienten gab es auch Studien die keine Korrelation zwischen PPI Einnahme und schlechter Prognose gezeigt haben

Ohne Forschung keine Zukunft
HIEGE-STIFTUNG
DIE DEUTSCHE HAUTKREBSSTIFTUNG

Prof. Dr. med. Andrea Forschner

STIFTUNG FÖRDERUNG HAUTKREBS SPENDEN PRESSE KONTAKT

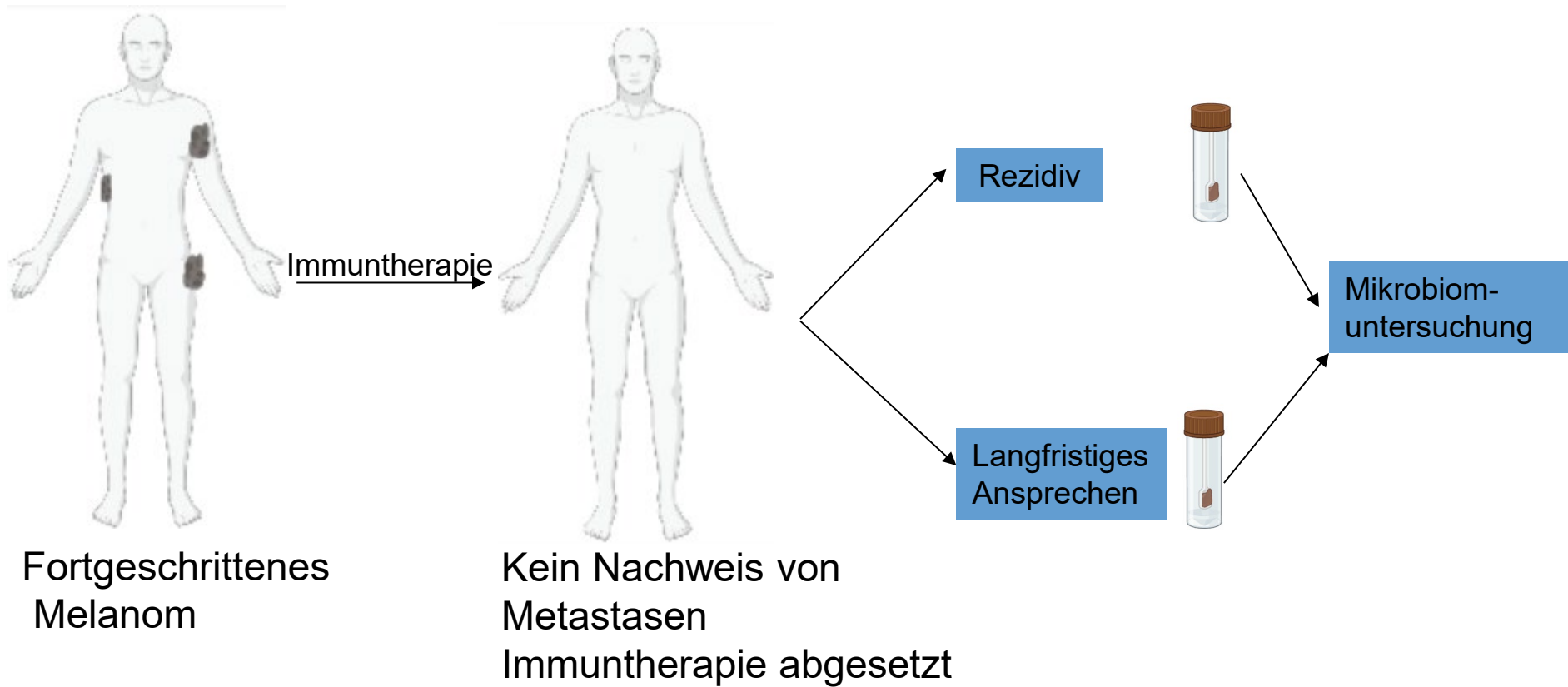
HIEGE-STIFTUNG
20 JAHRE
2006 - 2026

3. Rolle des Darmmikrobioms bei dem Erhalt einer dauerhaften Remission nach Absetzen von Checkpoint-Inhibitoren in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms

Fördersumme: 48.000 Euro

Im Rahmen dieses Projekts ist eine Analyse des Darmmikrobioms bei Patient:innen mit fortgeschrittenem Melanom nach Absetzen der Immuntherapie vorgesehen. Dabei sollen Daten zur Diversität des Darmmikrobioms sowie zur Anreicherung bzw. Reduktion bakterieller Stoffwechselwege erhoben und zwischen Patient:innen mit und ohne Rezidiv verglichen werden. Das geplante Projekt soll die Grundlage für weiterführende Untersuchungen zur Aufklärung molekularer Mechanismen einer dauerhaften Remission beim fortgeschrittenen Melanom schaffen und zur Etablierung von Kriterien beitragen, anhand derer entschieden werden kann, bei welchen Patient:innen ein elektives Absetzen der Immuntherapie vertretbar ist.

Förderung der Arbeitsgruppe PERSA durch die Hiege Stiftung in 2026



Förderung der Arbeitsgruppe PERSA durch die Hiege Stiftung in 2026

Was müssen wir unter der Immuntherapie beachten?

1. Möglichst keine Antibiotika vor Einleiten einer Immuntherapie
2. Aktuell sollte von der gleichzeitigen Gabe von Probiotika (insbesondere Lactobacillus) abgeraten werden
3. Faserreiche Ernährung kann unter der Immuntherapie empfohlen werden



PD Dr. med. Oana-Diana Persa
oana-diana.persa@tum.de