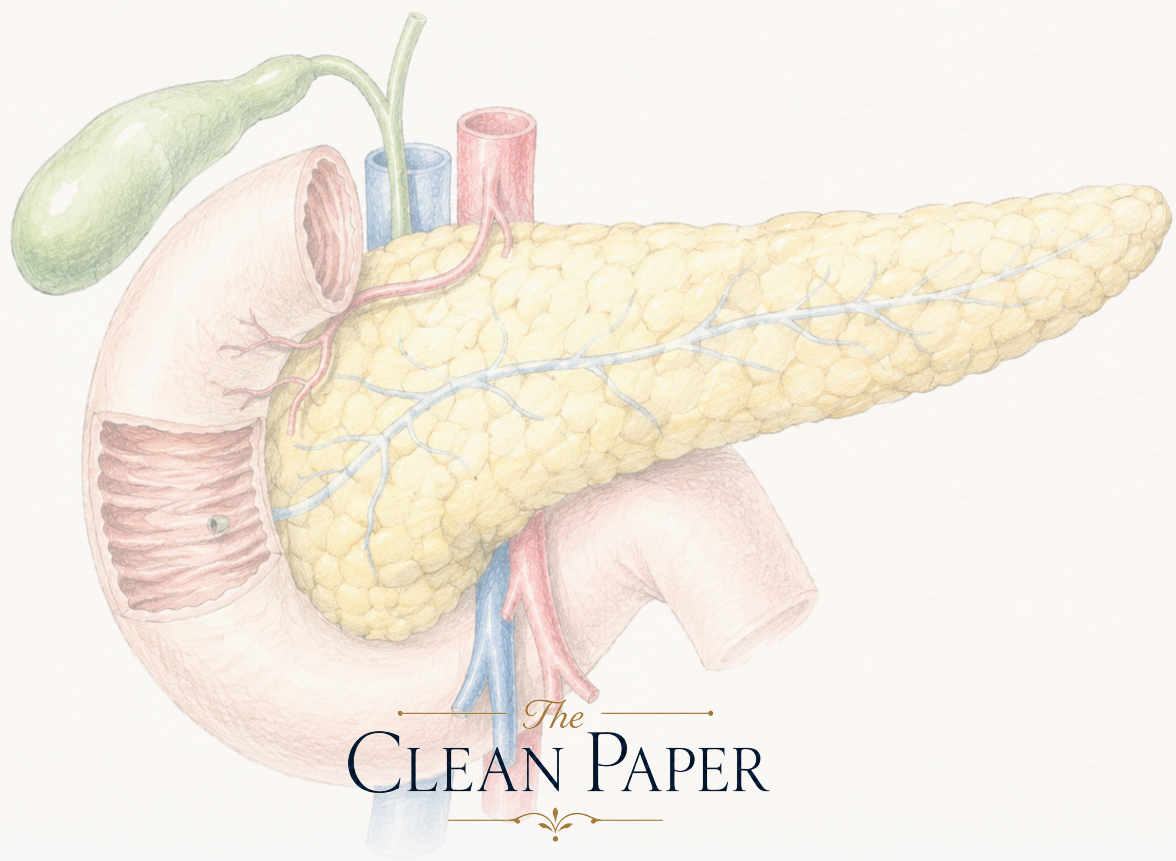




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Ein KRAS-Impfstoff löste bei 18 von 20 Hochrisikoteilnehmern T-Zell-Antworten aus – kein Beweis, dass er Bauchspeicheldrüsenkrebs verhindert

Eine einarmige Phase-I-Studie an einem Zentrum testete einen KRAS-Peptidimpfstoff gegen sechs Mutationen bei 20 Menschen mit erblich oder familiär erhöhtem Bauchspeicheldrüsenkrebsrisiko und zystischen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse. Impfstoffbezogene unerwünschte Ereignisse waren Grad 1 oder 2, 18 Teilnehmer erfüllten ein vorab festgelegtes Kriterium für eine T-Zell-Antwort im Blut, und Analysen kleiner Teilgruppen fanden eine gewisse Immunpersistenz bis zu zwei Jahre. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 16,5 Monaten entwickelte niemand Bauchspeicheldrüsenkrebs; die Studie war jedoch offen, nicht randomisiert, einarmig und nicht zur Prüfung von Prävention konzipiert. Der Impfstoff ist experimentell; die Ergebnisse rechtfertigen größere Wirksamkeitsstudien, nicht die Behauptung, Krebs sei verhindert worden.

Written by Laura Nesso and Vera Rubin · Cross-checked by Matteo · Edited by Michele Renda · Figures by Matteo and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *First-in-human testing of a mutant KRAS vaccine for pancreatic cancer interception in high-risk cohorts*, S. Daniel Haldar, Amanda L. Huff, Hejia Henry Wang, Zirui Zhu, Maureen Berg, Jiayun Lu, Nancy Sun, Elizabeth Abou Diwan, Hassan Sinan, Christopher J. Thoburn, Matthew Z. Guo, Takeichi Yoshida, Linda C. Chu, Anna K. Ferguson, Dimitrios N. Sidiropoulos, Luciane T. Kagohara, Won Jin Ho, Katherine M. Bever, Marina Baretti, Mark Yarchoan, Daniel A. Laheru, Julie M. Nauroth, Amy M. Thomas, Hao Wang, Nilofer S. Azad, Michael G. Goggins, Elizabeth M. Jaffee, Neeha Zaidi, *Cancer Discovery* (2026), online ahead of print · DOI: 10.1158/2159-8290.CD-25-2245

Der Impfstoff erzeugte eine Immunantwort. Prävention bleibt eine offene Frage

Ein experimenteller Impfstoff gegen sechs häufige mutierte Formen von **KRAS**, dem in den meisten Bauchspeicheldrüsenkarzinomen veränderten Gen, löste bei 18 von 20 Menschen mit erblich oder familiär erhöhtem Erkrankungsrisiko eine messbare T-Zell-Antwort aus. Die in dieser Phase-I-Studie berichteten impfstoffbezogenen unerwünschten Ereignisse waren auf der CTCAE-Skala des US-amerikanischen National Cancer Institute Grad 1 oder 2: Grad 1 bedeutet im Allgemeinen leicht, Grad 2 mäßig; die Skala reicht weiter über Grad 3 schwer, Grad 4 lebensbedrohlich bis Grad 5, Tod infolge eines unerwünschten Ereignisses. Einige durch den Impfstoff ausgelöste T-Zell-Klonotypen ließen sich ein oder zwei Jahre später noch nachweisen. Ein Klonotyp ist eine Abstammungslinie von T-Zellen, die durch eine gemeinsame T-Zell-Rezeptorsequenz identifiziert wird. Das Verfolgen von Klonotypen erlaubt daher die Frage, ob dieselben impfstoffreaktiven Linien über die Zeit bestehen bleiben.

Das sind aussagekräftige frühe Ergebnisse. Sie sind zugleich viel enger als „Ein Impfstoff verhinderte Bauchspeicheldrüsenkrebs“. Die Studie war klein, einarmig und offen und auf **Sicherheit und Immunogenität** ausgerichtet, nicht auf die Krebsinzidenz. Während einer medianen Nachbeobachtung von 16,5 Monaten entwickelte kein Teilnehmer ein duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC). Bei 20 ausgewählten Teilnehmern, ohne randomisierte Kontrollgruppe und mit begrenzter Nachbeobachtung, kann diese Beobachtung jedoch keine Prävention belegen.

Die richtige Lesart besteht daher aus zwei Teilen: Der Impfstoff erscheint praktikabel und immuno-gen genug, um größere Studien zu rechtfertigen, während sein klinischer Nutzen unbekannt bleibt.

Wer an der Studie teilnahm

Die Phase-I-Studie von Johns Hopkins, registriert als **NCT05013216 Kohorte A**, nahm zwischen April 2022 und Februar 2026 zwanzig Menschen auf. Die Teilnehmer waren keine allgemeine Screening-population. Sie erfüllten mindestens ein vorab festgelegtes Hochrisikokriterium aufgrund der Familiengeschichte oder einer **Keimbahnvariante**, die für Krebs prädisponiert – also einer vererbten DNA-Veränderung im gesamten Körper und nicht einer Mutation, die nur in einem Tumor erworben wurde. Außerdem besaßen alle eine radiologisch sichtbare Veränderung der Bauchspeicheldrüse, die als intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) klassifiziert wurde.

Das mediane Alter der Kohorte betrug 66,5 Jahre. Siebzehn von zwanzig hatten einen Verwandten ersten Grades mit PDAC, zwölf trugen eine Keimbahnvariante, und die größte Pankreaszyste hatte einen medianen Durchmesser von 0,7 Zentimetern. Neun Teilnehmer besaßen Zysten in mehr als einem Teil der Bauchspeicheldrüse.

Diese Auswahl ist wichtig. Die Studie fragt, ob die Impfung in einer überwachten, ungewöhnlich gefährdeten Gruppe verträglich ist und T-Zellen trainieren kann. Sie sagt nicht, wie der Impfstoff bei Menschen mit durchschnittlichem Risiko, bei bereits an Bauchspeicheldrüsenkrebs Erkrankten

oder in einer breiteren und vielfältigeren Bevölkerung funktionieren würde: 19 der 20 Teilnehmer waren weiß.

Was mKRAS-VAX ist

KRAS ist ein Signalprotein. Mutationen, die es dauerhaft eingeschaltet lassen, sind frühe Treiberereignisse bei mehr als 90 % der PDACs und kommen auch häufig in Vorläuferläsionen der Bauchspeicheldrüse vor. **mKRAS-VAX** ist ein gepoolter Impfstoff aus synthetischen langen Peptiden gegen sechs wiederkehrende Mutationen: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D und G13D. Peptide sind Ketten von Aminosäuren, den Bausteinen der Proteine; hier bestand jedes „lange“ Peptid aus einem 21 Aminosäuren langen KRAS-Fragment mit einer Mutationsstelle. **Gepoolt** bedeutet, dass die sechs vorgefertigten Fragmente zu einer gemeinsamen, sofort verfügbaren Impfstrategie gemischt wurden, statt für jeden Teilnehmer eine eigene Sequenz herzustellen.

Die Teilnehmer erhielten vier Impfrunden in den Wochen 1, 3, 5 und 13. Jede Runde kombinierte den Peptidpool mit dem immunstimulierenden Adjuvans Poly-ICLC und verabreichte ihn an mehreren subkutanen Injektionsstellen. Ein **Adjuvans** ist ein Hilfsstoff, der die Immunantwort auf das Ziel des Impfstoffs verstärkt oder lenkt; Poly-ICLC war selbst kein KRAS-Ziel. Die beabsichtigte Lektion für das Immunsystem lautete nicht „Erkenne den einzigartigen Tumor dieser Person“, sondern „Erkenne eine Reihe gemeinsamer mutierter KRAS-Sequenzen, die in Vorstufen des Bauchspeicheldrüsenkrebses wiederkehren“.

Die geplante Formulierung verwendete in jeder Runde denselben nicht personalisierten Sechsmutations-Pool; sie wurde nicht für jede Person oder jeden Besuch neu gestaltet. Es gab einen Vorbehalt bei der Herstellung: Das G12A-Peptid fehlte in einigen Dosen. Die Arbeit berichtet keinen signifikanten Unterschied der G12A-Antwort zwischen Teilnehmern, die es in mindestens drei von vier Runden erhielten, und jenen, bei denen es ausgelassen wurde.

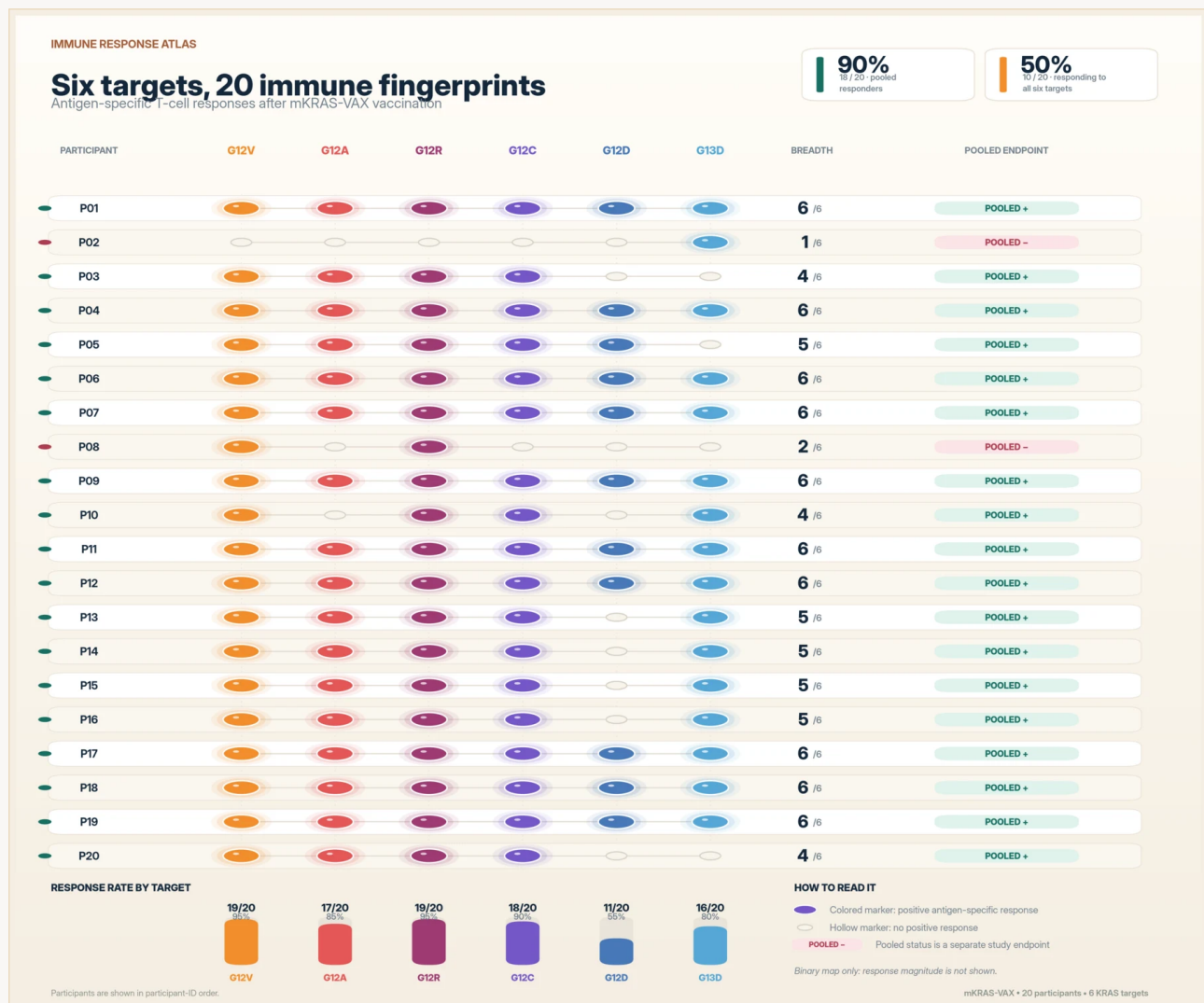
Die beiden primären Endpunkte der Studie waren Sicherheit und die Veränderung der T-Zell-Aktivität gegen mutiertes KRAS im Blut innerhalb von 17 Wochen. Sie war weder ausreichend dimensioniert noch dafür konzipiert zu prüfen, ob die Impfung Krebsdiagnosen oder Todesfälle verringerte.

Was die Sicherheits- und Immunergebnisse zeigten

Bei diesen 20 Teilnehmern wurde kein impfstoffbezogenes Ereignis über Grad 2 berichtet. Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei 85 % auf, Müdigkeit bei 70 %, Schüttelfrost bei 40 % und grippeähnliche Symptome bei 40 %; die Arbeit beschreibt diese Ereignisse als selbstlimitierend. Das ist ein günstiges frühes Sicherheitssignal, kein vollständiges Sicherheitsprofil. Eine Studie mit 20 Personen kann seltene oder verzögerte Schäden nicht zuverlässig erkennen.

Um zu prüfen, ob der Impfstoff Blutzellen darauf trainiert hatte, mutiertes KRAS zu erkennen,

setzten die Forschenden vor und nach der Impfung gewonnene Blutzellen den sechs Peptiden aus und verwendeten einen IFN-gamma-ELISpot-Test, um reagierende Zellen zu zählen. Achtzehn von zwanzig Teilnehmern erfüllten das vorab festgelegte Kriterium für Immunantwort: eine mehr als 2,5-fache Zunahme der gepoolten Antwort auf die sechs KRAS-Antigene. Der mediane gepoolte Anstieg betrug das 18,2-Fache, mit einer breiten Spanne vom 1,8- bis 167,1-Fachen. Zehn Teilnehmer entwickelten eine statistisch signifikante Antwort gegen alle sechs Antigene, während selbst die beiden Teilnehmer unter der gepoolten Responder-Schwelle auf ausgewählte Mutationen reagierten.



Zehn Teilnehmer zeigten signifikante T-Zell-Antworten auf alle sechs mutationsspezifischen Antigene. Die zwei Teilnehmer unter der getrennten Schwelle für die gepoolte Antwort reagierten dennoch auf eine beziehungsweise zwei ausgewählte Mutationen.

Original chart — The Clean Paper; counts transcribed from Haldar et al., Cancer Discovery 2026, Figure 1f CC BY 4.0

Die Antwort war zwischen den Mutationen nicht identisch. G12A, G12V und G12R erzeugten im Allgemeinen stärkere Signale als G12D und G13D. Die Studie fand außerdem Antworten bei unterschiedlichen HLA-Typen. Das stützt – ohne es zu beweisen – die Idee, dass ein gemeinsamer Peptid-pool funktionieren könnte, ohne für jede Person einen eigenen Impfstoff herzustellen.

„Dauerhaft“ beruht auf kleineren Teilgruppen

Das Persistenzergebnis der Arbeit ist real, doch der Nenner wird mit tieferer Nachbeobachtung kleiner.

Sechzehn Teilnehmer kamen zu einer optionalen jährlichen Blutentnahme zurück, und bis zum Datenschnitt hatten nur fünf einen Zwei-Jahres-Besuch erreicht. Bei direkten Ex-vivo-Tests behielten 3 dieser 16 eine signifikante gepoolte Antwort und 8 eine signifikante Antwort auf mindestens ein KRAS-Antigen. Als die Forschenden Blutzellen im Labor mit KRAS-Peptiden expandierten, gewannen sie bei allen fünf langfristig getesteten Personen Antworten zurück. Dieses Verfahren kann seltene Gedächtniszellen sichtbar machen, ist aber nicht dasselbe wie die direkte Messung einer großen zirkulierenden Antwort.

Die Sequenzierung von T-Zell-Rezeptoren ging in noch kleineren Teilgruppen tiefer. Für G12D und G12V definierten die Forschenden **mutmaßlich** impfstoffinduzierte Klonotypen anhand strenger Anreicherungskriterien und verfolgten sie bei jeweils drei Teilnehmern pro Antigen. „Mutmaßlich“ bedeutet hier, dass sie aus ihrem zeitlichen Auftreten und ihrer selektiven Expansion nach Stimulation mit mutiertem KRAS erschlossen wurden, nicht dass ein direkter Test bewiesen hätte, dass jeder Rezeptor KRAS band. Ein Median von 18,6 % der Klonotypen aus der Primingphase blieb nach ein oder zwei Jahren reaktiv. Das stützt die Persistenz eines Teils des impfstoffbezogenen Immungedächtnisses; es zeigt nicht, dass diese Zellen Vorläufergewebe der Bauchspeicheldrüse erreichten oder verhinderten, dass eine Läsion zu Krebs wurde.

Der Zystenvergleich ist explorativ, kein Wirksamkeitsergebnis

Nach median 16,5 Monaten hatte keiner der 20 geimpften Teilnehmer ein PDAC oder eine Hochrisikoläsion entwickelt, die eine Operation erforderte. Das ist ermutigend zu beobachten und reicht nicht aus, um es als Prävention zu deuten. Die Studie hatte keinen randomisierten Kontrollarm, die Kohorte war klein, und Bauchspeicheldrüsenkrebs kann sich über viele Jahre entwickeln.

Die Forschenden führten außerdem eine nachträgliche Bildgebungsanalyse bei den 16 geimpften Teilnehmern mit Nachuntersuchungen durch. Drei kleine Zysten schienen sich zurückzubilden, und drei verkleinerten sich um mindestens 2 Millimeter. Die daraus resultierende Rate von 37,5 % mit Verkleinerung oder Verschwinden lag über den 6,8 % einer getrennt zusammengestellten ungeimpften Überwachungskohorte; der berichtete exakte Fisher-p-Wert betrug 0,01. Der exakte Fisher-Test vergleicht Anteile in einer kleinen Häufigkeitstabelle; unter seinem Modell ohne Unterschied würde eine mindestens ebenso ungleiche Verteilung ungefähr in 1 % der Fälle zufällig auftreten. Das repariert weder den nachträglichen, nicht randomisierten Vergleich noch verwandelt es eine Assoziation in Kausalität. Eine allgemeinverständliche Erklärung dazu, was ein p-Wert sagen kann und was nicht, bietet der Leitfaden zum Lesen eines klinischen Ergebnisses.

Dieser Vergleich erzeugt eine Hypothese; er belegt keine Impfstoffwirksamkeit. Die Zuteilung war nicht randomisiert, die Analyse nachträglich, Bildgebung fehlte für vier geimpfte Teilnehmer, und die verschwundenen Zysten waren ungefähr 4 Millimeter groß – klein genug, dass Mess- und Bildgebungsvariabilität relevant sind. Die Autoren erklären ausdrücklich, sie könnten technische Bildgebungseffekte nicht ausschließen, und Stichprobe sowie Nachbeobachtung seien zu begrenzt, um Immunantworten mit Zystenstabilität oder PDAC-Inzidenz zu verbinden. PanIN-Läsionen, die häufigsten Vorstufen, sind in der Routinebildgebung meist unsichtbar und wurden nicht direkt gemessen.

Was Phase I und Immunogenität hier bedeuten

Phase I bedeutet, dass die Studie ein früher Test am Menschen ist, der sich vor allem auf Verträglichkeit, Durchführbarkeit und biologische Aktivität konzentriert. Es ist nicht die Studienphase, die Prävention belegt.

Immunogenität bedeutet, dass der Impfstoff eine messbare Immunantwort auf seine Ziele verursachte. Eine T-Zell-Antwort ist ein notwendiger Schritt für diese Strategie, aber ein stellvertretendes Laborergebnis und kein Beweis dafür, dass das Krebsrisiko sank.

Interzeption bedeutet den Versuch, Krebs in einem Hochrisiko- oder präkanzerösen Zustand zu stoppen. Hier ist sie das Ziel des Forschungsprogramms, kein in dieser Studie demonstriertes Ergebnis.

Was dies nicht beweist

- Es zeigt **nicht**, dass mKRAS-VAX Bauchspeicheldrüsenkrebs verhindert. Kein Wirksamkeitsendpunkt wurde belegt, es gab keinen randomisierten Kontrollarm, und 16,5 Monate sind im Vergleich zur natürlichen Geschichte des PDAC kurz.
- Es zeigt **nicht**, dass „kein Teilnehmer entwickelte PDAC“ durch die Impfung verursacht wurde. Bei 20 Hochrisikoteilnehmern ist die Zahl der während dieses kurzen Intervalls erwarteten Krebsfälle unsicher und könnte auch ohne Behandlung klein sein.
- Es zeigt **nicht**, dass der Impfstoff präkanzeröse Zysten verkleinerte oder beseitigte. Der Zystenvergleich war nachträglich und nicht randomisiert, verwendete eine separat zusammengestellte Überwachungskohorte statt einer passenden Kontrollgruppe, es fehlten Kontrollaufnahmen für vier Geimpfte, und er hing von etwa 4 Millimeter großen Zysten ab, bei denen Mess- und Bildgebungsvariabilität relevant sind.
- Es macht daraus **keinen zugelassenen Impfstoff**. mKRAS-VAX bleibt experimentell und wurde an einem Zentrum in einer eng ausgewählten Kohorte getestet.
- Es belegt **keinen Nutzen** für Menschen mit durchschnittlichem Risiko, für Patienten mit aktivem PDAC oder für alle erblichen Risikogruppen.
- Es zeigt **nicht**, dass Blutzellen in die Bauchspeicheldrüse gelangten, Vorläuferzellen im Gewebe erkannten oder Zystenveränderungen verursachten. Eine getrennte Window-of-Opportunity-Kohorte soll Fragen auf Gewebeebene untersuchen.
- Es klärt **weder langfristige Sicherheit noch Dauerhaftigkeit**. Seltene Schäden verlangen größere Kohorten, und die stärksten Immunanalysen nach ein bis zwei Jahren verwendeten kleine Teilgruppen und Laborvermehrung.

Wie belastbar sind die Belege?

Für die engen Phase-I-Schlussfolgerungen ist die Evidenz angemessen stark: Die Arbeit berichtet kurzfristige Sicherheitsdaten für die 20-Personen-Kohorte, 18 erfüllten ein vorab festgelegtes blutbasiertes Immunantwortkriterium, und mehrere Assaytypen stützten das Vorhandensein und die Persistenz von T-Zellen gegen mutiertes KRAS.

Für klinischen Nutzen ist die Evidenz schwach, weil das Design nicht dafür geschaffen war, ihn zu schätzen. Die Erfolgskriterien der Studie waren Sicherheit und eine Veränderung eines Immunmarkers im Blut. Der Sicherheitsendpunkt betrifft kurzfristige Verträglichkeit, während Immunogenität ein Ersatzmarker für klinischen Nutzen ist; keiner belegt, dass Krebs verhindert wurde. Das Ausbleiben von PDAC, der Zystenvergleich und das Wort „Interzeption“ sollten als Gründe für kontrollierte, längere Studien verstanden werden – nicht als deren Ersatz. Die Studie war außerdem von Forschenden initiiert, wurde an einem Zentrum durchgeführt, und einige immunologische Experimente umfassten nur drei bis fünf Teilnehmer.

Relevante Interessenkonflikte sollten sichtbar bleiben. Mehrere Autoren berichten angemeldete Patente zu KRAS-Peptiden oder T-Zell-Rezeptoren sowie Beratungs-, Forschungs- oder andere Verbindungen zu Biotechnologie- und Pharmaunternehmen, darunter Adventris. Diese Offenlegungen entwerfen die Messungen nicht, erhöhen aber die Bedeutung unabhängiger Replikation und kontrollierter Wirksamkeitsstudien.

Warum es wichtig ist

Bauchspeicheldrüsenkrebs wird häufig zu spät für eine heilende Behandlung entdeckt. KRAS-Mutationen entstehen früh und wiederholen sich in vielen Vorläuferläsionen. Das macht sie zu einem attraktiven Ziel für eine sofort verfügbare Immunstrategie, bevor invasiver Krebs existiert. Diese Studie überwindet eine frühe Hürde: In einer kleinen Hochrisikokohorte verursachte der Peptidpool keine schwere impfstoffbezogene Toxizität und erzeugte meist das beabsichtigte T-Zell-Signal.

Die nächste Hürde ist erheblich höher. Forschende müssen zeigen, dass die Antwort relevantes Pankreasgewebe erreicht, sicher fortbesteht und in größeren, angemessen kontrollierten Populationen klinisch bedeutsame Ergebnisse verändert. Bis dahin ist dies ein vielversprechendes Ergebnis der Immuntechnik, kein Präventionsergebnis.

Kurz zusammengefasst

Eine Phase-I-Studie an einem Zentrum verabreichte 20 Menschen mit familiärem oder keimbahnbedingtem Bauchspeicheldrüsenkrebsrisiko und zystischen Pankreasveränderungen einen KRAS-Peptidimpfstoff gegen sechs Mutationen. Impfstoffbezogene unerwünschte Ereignisse waren

Grad 1 oder 2, und 18 Teilnehmer erfüllten ein vorab festgelegtes Kriterium für eine T-Zell-Antwort gegen mutiertes KRAS. Kleinere Nachbeobachtungsanalysen fanden bei einigen Teilnehmern bis zu zwei Jahre persistierende Antworten oder mutmaßlich impfstoffinduzierte Klonotypen. Während median 16,5 Monaten entwickelte kein Teilnehmer ein PDAC, doch die Studie war einarmig, nicht randomisiert und nicht zur Prüfung von Prävention konzipiert. Der Impfstoff ist experimentell; die Studie stützt größere Wirksamkeitsprüfungen und nicht die Behauptung, Bauchspeicheldrüsenkrebs sei verhindert worden.

Nüchtern geprüft

Was die Arbeit zeigt: Bei 20 ausgewählten Hochrisikoteilnehmern wurde unter mKRAS-VAX kein impfstoffbezogenes Ereignis über Grad 2 berichtet, und 18 von 20 entwickelten die vorab festgelegte T-Zell-Antwort im Blut. Einige Immunantworten und mutmaßlich impfstoffinduzierte Klonotypen blieben bei späteren Besuchen nachweisbar.

Was vielversprechend, aber unbewiesen ist: Dass diese T-Zellen eine nützliche Immunüberwachung gegen Vorläuferläsionen der Bauchspeicheldrüse bieten und schließlich die PDAC-Inzidenz verringern könnten.

Was sie nicht zeigt: Prävention von Bauchspeicheldrüsenkrebs; klinische Wirksamkeit; Zulassung; Nutzen in der Allgemeinbevölkerung; Abtötung präkanzeröser Zellen auf Gewebeebene; oder langfristige Sicherheit in einer großen Population.

Wichtigste Einschränkungen: Zwanzig Teilnehmer; ein Zentrum; offen, nicht randomisiert und einarmig; kurze mediane Nachbeobachtung; kein Wirksamkeitsendpunkt; nachträgliche Zystenanalyse mit nicht randomisiertem Vergleich; optionale Langzeitbesuche und kleine Teilgruppen in Immunanalysen; Messungen weitgehend auf peripheres Blut beschränkt.

Wie viel Vertrauen sollte ein allgemeines Publikum haben? Mittleres Vertrauen darin, dass der Impfstoff in dieser kleinen Kohorte verträglich und immunogen war. Sehr geringes Vertrauen darin, dass er Bauchspeicheldrüsenkrebs verhindert, weil diese Studie die Frage nicht auf eine Weise prüfte, die sie beantworten kann.

Quellen

Haldar et al., First-in-human testing of a mutant KRAS vaccine for pancreatic cancer interception in high-risk cohorts, Cancer Discovery (2026)

<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-25-2245>

ClinicalTrials.gov, NCT05013216

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05013216>