



Jeroen S. Goede¹

mAbs und Nibs – eine Erfolgsgeschichte

Im Verlauf der letzten 20 Jahre wurde eine eindruckliche Anzahl Medikamente mit neuartigem Wirkmechanismus zugelassen. Dabei lassen sich die monoklonalen Antikörper (mAbs) von den kleinen Molekülen (Nibs) unterscheiden. Der Artikel gibt einen Überblick über deren Wirkungsweise und Einsatzgebiet.

Die pharmakologischen Möglichkeiten zur Therapie von Neoplasien haben sich im Verlauf der letzten 20 Jahre auf spektakuläre Art entwickelt. Die Basis zu diesen Fortschritten liegt in der kontinuierlichen Zunahme von Kenntnissen zu Strukturen der Zelloberfläche und zu intrazellulären Kommunikationswegen. Bis vor 20 Jahren bestand der grösste Teil der pharmakologischen therapeutischen Optionen aus Angriffspunkten zur Störung der physiologischen Vorgänge der Zellteilung. Diese Substanzen lassen sich anhand ihres Wirkmechanismus in Alkylantien (z.B. Cyclophosphamid, Melphalan, Chlorambucil), Platinanaloga (z.B. Cisplatin, Oxaliplatin), Interkalantien (z.B. Anthracycline, Mitoxantron), Antibiotika (z.B. Bleomycin, Mitomycin C), Mitosehemmer (z.B. Vinorelbin, Vincristin), Taxane (z.B. Paclitaxel, Docetaxel), Topoisomerasehemmer (z.B. Irinotecan, Etoposid) und Antimetaboliten (Folsäureantagonisten, Pyrimidinanaloga oder Purinananaloga) einteilen. Diese Medikamente gelten als klassische Chemotherapeutika und teilen, meist aufgrund ihrer vergleichsweise unspezifischen Wirkungsweise, die typischen Verträglichkeitsprobleme wie Haarverlust, Übelkeit und Knochenmarksuppression. Aufgrund der oft unzureichenden Wirksamkeit dieser Medikamente in der Therapie von Neoplasien wurden basierend auf zellbiologischen Erkenntnissen neue, zielgerichtete Wirkprinzipien eingesetzt.

Monoklonale Antikörper (mAbs)

Ende der 90er-Jahre (USA 1997, EU 1998) wurde erstmalig der monoklonale Antikörper Rituximab zur Therapie von CD20-positiven Lymphomen zugelassen. Rituximab bindet an CD20

auf der Zelloberfläche, wirkt direkt apoptotisch und mobilisiert die körpereigene Immunantwort gegen die Zielzelle. Diese Immunantwort erfolgt sowohl komplement- (CDC: complement-dependent cytotoxicity) wie auch zellabhängig (ADCC: antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) und resultiert kombiniert mit einer klassischen Chemotherapie zu einer signifikant verbesserten Heilungsrate des diffus grosszelligen B-Zell-Lymphoms. Im Zuge dieses grossen Erfolges wurden bis heute eine Vielzahl weiterer mAbs für unterschiedlichste Indikationen geprüft und zugelassen. Aufgrund der Grösse dieser Moleküle kann die Applikation ausschliesslich parenteral erfolgen (meist intravenös, teilweise auch subkutan). Neben dem Einsatzgebiet in der Onkologie/Hämatologie hat sich diese Art der Behandlung auch bei diversen Autoimmunerkrankungen etabliert. Dabei können grundsätzlich folgende Arten von mAbs unterschieden werden:

1. mAbs, die an eine Struktur auf einer Zielzelle binden und dadurch Apoptose, CDC und ADCC bewirken. Beispiele: Rituximab, Alemtuzumab, Obinutuzumab
2. mAbs, die auf Zelloberflächen Immun-Checkpoints (PD-1, PD-L1, CTLA-4) hemmen und dadurch die körpereigene Immunantwort gegen Tumorzellen anregen (eigentliche Immuntherapie). Beispiele: Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab, Ipilimumab
3. mAbs, die im Serum gelöste Moleküle binden (z.B. Botenstoffe der Entzündung wie TNF-alpha, IL-5) und so die Auswirkungen einer überschiessenden autoimmunen Aktivität reduzieren. Beispiele: Infliximab, Mepulizumab
4. Bispezifische Antikörper, um zwei Zellen (Tumorzelle und T-Lymphozyt) oder zwei Moleküle (Gerinnungsfaktor IX und X) zu verbind-

den. Beispiele: Blinatumomab, Emicizumab

5. Antikörper-Wirkstoff-Konjugat: Am Antikörper, der sich an ein Epitop der Zielzelle anheftet, ist ein zytotoxischer Wirkstoff gebunden (z.B. Monomethyl-Auristatin E). Dadurch kann diese zytotoxische Substanz gezielter an die Tumorzelle gebracht werden. Beispiele: Brentuximab vedotin, Inotuzumab ozogamicin

In Tabelle 1 sind die in der Schweiz zugelassenen mAbs mit deren Indikation, Angriffspunkt und Handelsname aufgelistet.

Die intrazellulären Signalwege mit kleinen Molekülen hemmen (Nibs)

Erkenntnisse zu den molekularen Abläufen der Signalabwicklung in der Zelle haben dazu geführt, dass Moleküle entwickelt werden konnten, die intrazelluläre Vorgänge gezielt hemmen. Weil es sich dabei durchwegs um vergleichsweise kleine Moleküle handelt, können diese abgesehen von einigen Ausnahmen peroral eingenommen werden. Anfang der 2000er-Jahre wurde erstmalig der Tyrosinkinasehemmer Imatinib zur Therapie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) zugelassen. Ohne allogene Stammzelltransplantation galt die CML bis zu diesem Zeitpunkt als eine meist unheilbare Erkrankung mit deutlich eingeschränkter Lebenserwartung. Imatinib hat die Therapie der CML revolutioniert und dazu geführt, dass die Lebenserwartung bei den meisten Patienten nicht mehr durch die CML limitiert wird. Dieser durchschlagende Erfolg hat dazu geführt, dass seither eine Vielzahl neuer Medikamente mit intrazellulärem Wirkmechanismus untersucht und zugelassen wurde. Die zwischenzeitlich eindruckliche Zahl zugelassener Nibs kann in folgende wichtigste Gruppen unterteilt werden:

¹ PD Dr. med. Jeroen Goede, Departement Medizin, Medizinische Onkologie und Hämatologie, Kantonsspital Winterthur



Mab et Nib: histoire d'un succès

Au cours des 20 dernières années, un nombre impressionnant de médicaments dotés de mécanismes d'action d'un nouveau genre a été autorisé. On distingue notamment parmi eux les anticorps monoclonaux (Mab) et les petites molécules (Nib). Les premiers, nécessitant une administration par voie parentérale, ciblent principalement les structures superficielles des cellules pour lutter contre les cancers ou réduire l'hyperstimulation auto-immune. Les Nib, souvent administrés par voie orale, agissent directement sur les voies de signalisation intracellulaires qui jouent un rôle central dans toute une série de maladies cancéreuses. Par rapport aux chimiothérapies classiques, ces thérapies d'un nouveau genre sont bien plus ciblées tout en faisant preuve d'une meilleure tolérance. Dans certains domaines, le pronostic de maladies cancéreuses a pu être amélioré de manière spectaculaire grâce à leur emploi. Si au départ, ces médicaments ont été développés pour lutter contre les cancers, ils sont de plus en plus utilisés dans les maladies auto-immunes, comme dans la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn, du fait de leur mode d'action. En plus des progrès médicaux facilement compréhensibles qu'a apportés ce développement, il a entraîné une augmentation nette des coûts des médicaments.

1. Hemmung der BCR-ABL1-Kinase bei chronisch myeloischer Leukämie und Philadelphia-positiver akuter lymphatischer Leukämie. Beispiele: Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib
 2. Hemmung der ALK-Tyrosinkinase bei nicht kleinzelligem Lungenkarzinom. Beispiele: Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib
 3. Proteasom-Inhibitor bei Multiplem Myelom. Beispiele: Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib
 4. Hemmung von VEGFR bei Nierenzellkarzinom. Beispiele: Axitinib, Lanvatinib
 5. Hemmung des B-Zell-Rezeptor-Signalweges bei Lymphomen. Beispiele: Ibrutinib, Idelalisib
 6. BRAF-Inhibitoren beim malignen Melanom. Beispiele: Tafinlar, Vemurafenib
 7. Hemmung der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 beim HER2-negativen Mammakarzinom. Beispiele: Palbociclib, Abemaciclib
- In Tabelle 2 ist eine Übersicht zu in der Schweiz zugelassenen Nibs mit deren Indikation, Wirkmechanismus und Handelsname aufgelistet.
- Weitere Spezialisierung erwartet**
Als Fazit kann festgehalten werden, dass der schrittweise zunehmende Erkenntnisgewinn im Bereich der zellulären Physiologie und Pathophysiologie auch in den kommenden Jahren zur Zulassung neuer, immer wirksamerer Medikamente führen wird. Diese Entwicklung führt zu einer zunehmenden Spezialisierung innerhalb der Disziplinen der Inneren Medizin und ist sowohl für Patienten wie auch für Mediziner eine kontinuierlich grösser werdende Herausforderung.
- Korrespondenz
jeroen.goede@ksw.ch

Tabelle 1: Übersicht zu in der Schweiz zugelassenen mAbs mit Indikation, Angriffspunkt und Handelsname

Wirkstoff	Handelsname	Angriffspunkt	Indikation
Adalimumab	Humira® Amgevita®	TNF-alpha	Rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Uveitis
Alemtuzumab	Lemtrada®	CD52	Multiple Sklerose
Alirocumab	Praluent®	PCSK9	Hypercholesterinämie
Atezolizumab	Tecentriq®	PD-L1	Karzinome (Lunge, Urothel, Mamma)
Avelumab	Bavencio®	PD-L1	Merkelzellkarzinom
Bevacizumab	Avastin®	VEGF	Kolorektales Karzinom, Mammakarzinom, nicht kleinzelliges Bronchuskarzinom, Nierenzellkarzinom, Glioblastom, Ovarialkarzinom, Zervixkarzinom
Basiliximab	Simulect®	IL-2	Immunsuppression
Belimumab	Benlysta®	BLyS	Lupus erythematodes
Benralizumab	Fasenra®	IL-5	Asthma
Bevacizumab	Avastin®	VEGFR-1, VEGFR-2	Karzinome (Kolorektal, Mamma, Lunge, Niere, Ovar, Zervix)
Bezlotoxumab	Zinplava®	Clostridium difficile Toxin B	Prävention Clostridium-difficile-Infektion
Blinatumomab	Blinicyto®	Bispezifisch CD19 und CD3	Akute lymphatische Leukämie
Brentuximab vedotin	Adcetris®	CD30	Hodgkin-Lymphom, anaplastisches grosszelliges Lymphom, kutanes T-Zell-Lymphom
Brolucizumab	Beovu®	VEGF-A-Isoformen	Makuladegeneration
Cemiplimab	Libtayo®	PD-1	Kutanes Plattenepithelkarzinom
Canakinumab	Ilaris®	IL-1-Beta	Autoinflammatorische Fiebersyndrome, systemische juvenile idiopathische Arthritis
Certolizumab	Cimzia®	TNF-alpha	Morbus Crohn, Psoriasis-Arthritis, axiale Spondylarthritis
Cetuximab	Erbix®	EGFR	Kolorektalkarzinom, Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich
Daratumumab	Darzalex®	CD38	Multiple Myelom
Denosumab	Xgeva®	RANKL	Knochenmetastasen solider Tumore
Denosumab	Prolia®	RANK-Ligand	Osteoporose



Wirkstoff	Handelsname	Angriffspunkt	Indikation
Dupilumab	Dupixent®	IL-4 und IL-13	Atopische Dermatitis
Durvalumab	Imfinzi®	PD-L1	Lungenkarzinom
Elotuzumab	Empliciti®	SLAMF7	Multiples Myelom
Emicizumab	Hemlibra®	Bispezifisch Gerinnungsfaktor IX und X	Hämophilie A
Erenumab	Aimovig®	CGRP-Rezeptor	Migräne
Evolocumab	Rapatha®	PCSK9	Hypercholesterinämie
Fremanezumab	Ajovy®	CGRP-Rezeptor	Migräne
Galcanezumab	Emgality®	CGRP-Rezeptor	Migräne
Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg®	CD33	Akute myeloische Leukämie
Golimumab	Simponi®	TNF-alpha	Rheumatoide Arthritis, Psoriasis Arthritis, axiale Spondylarthritis, Colitis ulcerosa
Guselkumab	Tremfya®	IL-23	Psoriasis
Ibritumomab-Tiuxetan	Zevalin®	CD20	Folikuläres Lymphom
Idarucizumab	Praxbind®	Dabigatran	Aufhebung der antikoagulativen Wirkung von Dabigatran
Infliximab	Remicade® Inflextra®	TNF-alpha	Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew, Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa
Inotuzumab ozogamicin	Besponsa®	CD22	Akute lymphatische Leukämie
Ipilimumab	Yervoy®	CTLA-4	Melanom, Karzinome (Kolorektal, Nierenzell)
Ixekizumab	Taltz®	IL-17A	Psoriasis-Arthritis und Plaque-Psoriasis
Mepolizumab	Nucala®	IL-5	Asthma, eosinophile Granulomatose
Mogamulizumab	Poteligeo®	CCR4	Sézary-Syndrom
Moxetumomab pasudotox	Lumoxiti®	CD22	Haarzell-Leukämie
Natalizumab	Tysabri®	α 4 β 1-Integrin	Multiple Sklerose
Nivolumab	Opdivo®	PD-1	Melanom, Karzinome (Lunge, Niere, Kopf und Hals, Kolorektal, Urothel, Magen), Lymphome
Obinutuzumab	Gazyvaro®	CD20	CD20-positive Lymphome
Ocrelizumab	Ocrevus®	CD20	Multiple Sklerose
Omalizumab	Xolair®	IgE	Allergisches Asthma, chronische spontane Urtikaria
Palivizumab	Synagis®	Respiratory Syncytial Virus	Prophylaxe schwerer RSV-Erkrankungen
Panitumumab	Vectibix®	EGFR	Kolorektalkarzinom
Pembrolizumab	Keytruda®	PD-1	Melanom, Lymphome, Karzinome (Lunge, Kopf- und Hals, Urothel, Niere)
Pertuzumab	Perjeta®	HER2	Mammakarzinom
Polatuzumab vedotin	Polivy®	CD79b	B-Zell-Lymphome
Ramucirumab	Cyramza®	VEGFR-2	Karzinome (Magen, Kolorektal, Hepatozellulär)
Ranibizumab	Lucentis®	VEGF-A	Makuladegeneration
Reslizumab	Cinqaero®	IL-5	Asthma
Rituximab	Mabthera® Rixathon® Truxima®	CD20	CD20-positive Lymphome, rheumatoide Arthritis, schwere ANCA-assoziierte Vaskulitiden
Sarilumab	Kevzara®	IL-6	Rheumatoide Arthritis
Secukinumab	Cosentyx®	IL-17A	Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew
Siltuximab	Sylvant®	IL-6	Multizentrische Castleman-Krankheit
Tildrakizumab	Ilumetri®	IL-23	Plaque-Psoriasis
Tocilizumab	Actemra®	IL-6	Rheumatoide Arthritis, Zytokinfreisetzungssyndrom
Trastuzumab	Herceptin® Kanjinti® Trazimera®	HER2	HER2-positives Karzinome (Mamma, Magen)
Trastuzumab emtansin	Kadcyla®	HER2	HER2-positives Mammakarzinom
Ustekinumab	Stelara®	IL-12, IL-23	Psoriasis, Morbus Crohn



Tabelle 2: Übersicht zu in der Schweiz zugelassenen Nibs mit Indikation, Wirkmechanismus und Handelsname

Wirkstoff	Handelsname	Wirkmechanismus über Hemmung von	Indikation
Abemaciclib	Verzenios®	Cyclin-abhängige Kinasen 4 und 6	HER2-negatives Mammakarzinom
Afatinib	Giotrif®	EGFR, HER2, ErbB3, ErbB4	EGFR-mutiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
Alectinib	Alecensa®	ALK- und RET-Tyrosinkinase	ALK-positives nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
Axitinib	Inlyta®	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3	Nierenzellkarzinom
Baricitinib	Olumiant®	JAK1, JAK2	Rheumatoide Arthritis
Binimetinib	Mektovi®	MAK1, MEK2	Melanom
Bortezomib	Velcade®	Proteasom	Multipl. Myelom
Bosutinib	Bosulif®	BCR-ABL1-Kinase	Chronische myeloische Leukämie
Carbozantinib	Cabometyx®	Multiple Proteinkinasen (MET, VEGF, AXL, RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FLT3, TIE2)	Nierenzellkarzinom
Carfilzomib	Kyprolis®	Proteasom	Multipl. Myelom
Ceritinib	Zykadia®	ALK-Tyrosinkinase	ALK-positives nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
Cobimetinib	Cotellic®	MEK	Malignes Melanom
Crizotinib	Xalkori®	ALK-Tyrosinkinase, HGFR, ROS1 und RON	ALK- und ROS1-positives nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
Dabrafenib	Tafinlar®	BRAF	Melanom
Dacomitinib	Vizimpro®	EGFR/HER1, HER2, HER4	EGFR-mutiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
Dasatinib	Sprycel®	BCR-ABL1-Kinase	Chronische myeloische Leukämie
Duvelisib	Copiktra®	PI3K	Chronische lymphatische Leukämie, follikuläres Lymphom
Enasidenib	Idhifa®	IDH2	AML
Encorafenib	Braftovi®	RAF-Kinase	Melanom
Entrectinib	Rozlytrek®	ALK, ROS1, NTRK	Nicht kleinzelliges Bronchuskarzinom
Erdafitinib	Balversa®	FGFR1-4	Urothelkarzinom
Erlotinib	Tarceva® Erlotinib Sandoz®	EGFR, HER1	EGFR-mutiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Everolimus	Afinitor®	mTOR	Mammakarzinom, neuroendokrine Tumore, Nierenzellkarzinom
Gefitinib	Iressa®	EGFR	EGFR-mutiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
Gilteritinib	Xospata®	FLT3, AXL	Akute myeloische Leukämie
Glasdegib	Daurismo®	SMO	Akute myeloische Leukämie
Ibrutinib	Imbruvica®	Bruton-Tyrosinkinase	Chronische lymphatische Leukämie, Mantelzelllymphom, Morbus Waldenström
Idelalisib	Zydelig®	Phosphatidylinositol 3-Kinase	Chronische lymphatische Leukämie, follikuläres Lymphom
Imatinib	Glivec® Imatinib Accord® Imatinib Devatis® Imatinib Sandoz® Imatinib Teva® Imatinib Zentiva®	BCR-ABL1-Kinase	Chronische myeloische Leukämie
Ivosidenib	Tibsovo®	IDH1	Akute myeloische Leukämie
Ixazomib	Ninlaro®	Proteasom	Multipl. Myelom
Lanvatinib	Lenvima® Kisplyx®	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1-4, PDGFRα, KIT, RET	Nierenzellkarzinom
Lapatinib	Tyverb®	EGF- (ErbB1-) und ErbBs- (HER2-) Rezeptoren	HER2-überexprimiertes Mammakarzinom
Larotrectinib	Vitrakvi®	TRKA, TRKB, TRKC	Solide Tumore mit NTRK-Genfusion
Lenvatinib	Lenvima®	VEGFR2	Schilddrüsenkarzinom, hepatozelluläres Karzinom
Lorlatinib	Lorviqua®	ALK-Tyrosinkinase, ROS1	ALK-positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Midostaurin	Rydapt®	FLT3, KIT, FGFR, VEGFR2	Akute myeloische Leukämie, Systemische Mastozytose



Wirkstoff	Handelsname	Wirkmechanismus über Hemmung von	Indikation
Neratinib	Nerlynx®	EGFR, HER2, HER4	Mammakarzinom
Nilotinib	Tasigna®	BCR-ABL1-Kinase	Chronische myeloische Leukämie
Nintedanib	Ofev®	PDGFR α , PDGFR β , FGFR1-3, VEGFR1-3	Idiopathische Lungenfibrose
Niraparib	Zejula®	PARP1, PARP2	Mammakarzinom
Olaparib	Lynparza®	PARP1, PARP2, PARP3	Mammakarzinom
Osimertinib	Tagrisso®	EGFR	EGFR-mutiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
Palbociclib	Ibrance®	Cyclin-abhängige Kinasen 4 und 6	HER2-negatives Mammakarzinom
Panobinostat	Farydak®	HDAC	Multiples Myelom
Pazopanib	Votrient®	VEGFR, 1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β	Nierenzellkarzinom, Weichteilsarkom
Ponatinib	Iclusig®	BCR-ABL1-Kinase	Chronische myeloische Leukämie, Akute lymphatische Leukämie
Regorafenib	Stivarga®	multiple Proteinkinasen (VEGFR, KIT, RET, RAF, BRAF, TIE2, PDGFR, FGFR, CSF1R)	Kolorektales Karzinom, gastrointestinaler Stromatumor, Leberzellkarzinom
Ribociclib	Kisqali®	Cyclin-abhängige Kinasen 4 und 6	HER2-negatives Mammakarzinom
Rucaparib	Rubraca®	PARP	Mammakarzinom
Ruxolitinib	Jakavi®	JAK1, JAK2	Primäre Myelofibrose, Polyzythämia vera
Sonidegib	Odomzo®	SMO	Basalzellkarzinom
Sorafenib	Nexavar®	KIT, FLT3, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR β	Leberzellkarzinom, Nierenzellkarzinom, Schilddrüsenkarzinom
Sunitinib	Sutent®	PDGFR α , PDGFR β , VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, KIT, FLT3, CSF-1R, RET	Gastrointestinaler Stromatumor, Nierenzellkarzinom, neuroendokrines Pankreaskarzinom
Talazoparib	Talzenna®	PARP	Mammakarzinom
Temsirolimus	Torisel®	mTOR	Nierenzellkarzinom
Tivozanib	Fotivda®	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3	Nierenzellkarzinom
Trametinib	Mekinist®	MEK1, MEK2	Melanom, BRAF-mutiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
Tofacitinib	Xeljanz®	JAK1, JAK2, JAK3, TyK2	Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa
Upadacitinib	Rinvoq®	JAK1, JAK2, JAK3, TyK2	Rheumatoide Arthritis
Vandetanib	Caprelsa®	VEGFR-2, VEGFR-3, EGFR, RET	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
Vemurafenib	Zelboraf®	BRAF	Melanom
Venetoclax	Venclyxto®	BCL2	Chronische lymphatische Leukämie
Vismodegib	Erivedge®	PTCH, SMO	Basalzellkarzinom
Vorinostat	Zolinza®	HDAC	Kutanes T-Zell-Lymphom