

Laetitia A. Mauti¹

SMI und mAb in der Therapie der soliden Tumoren

Durch die Entwicklung von gerichteten Therapien (targeted therapies) konnten in der Behandlung von Tumorerkrankungen grosse Fortschritte erzielt werden. Die gerichteten Therapien versprechen durch die gezielte Hemmung von verschiedenen pro-tumoralen Mechanismen einerseits eine verbesserte anti-neoplastische Wirkung und andererseits ein verträglicheres Nebenwirkungsprofil. Die wichtigsten heute verfügbaren gerichteten Therapien sind monoklonale Antikörper (mAb) und kleinmolekulare Inhibitoren (small molecule inhibitors, SMI). Die nachfolgende Übersicht listet die wichtigsten Unterschiede zwischen den Substanzen beider Kategorien auf, erläutert die Nomenklatur, belichtet Wirkmechanismen und erklärt das daraus hervorgehende Spektrum an Nebenwirkungen.

Tumorerkrankungen sind weltweit die zweithäufigste Todesursache. Antineoplastische Systemtherapien haben einen festen Stellenwert in der Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren, insbesondere bei metastasierendem Krebsleiden, mit dem Ziel, tumorbedingte Beschwerden zu lindern, das Auftreten neuer Symptome hinauszuzögern und das Gesamtüberleben zu verbessern. Antineoplastische Systemtherapien werden aber auch adjuvant, d.h. nach einer kurativ-intendierten lokalen Therapie (Operation oder ablative Radiotherapie) oder aber neo-adjuvant, d.h. präoperativ, verabreicht, mit dem primären Ziel, das systemische Rezidivrisiko durch die Eradikation allfälliger vorhandener Mikrometastasen zu verringern.

Bis vor etwas mehr als 20 Jahren gab es im Wesentlichen nur zwei Arten von Systemtherapien: antihormonelle Behandlungen (beim Brustkrebs und dem Prostatakrebs) sowie Chemotherapien. Letztere hemmen durch verschiedene Mechanismen die Zellteilung, was bei den sich schnell teilenden Tumorzellen zum Zelltod (zytotoxisch) oder zumindest zum Wachstumsstopp (zytostatisch) führt. Chemotherapien greifen aber nicht spezifisch nur Tumorzellen an, sondern führen insbesondere durch die Hemmung von vielen sich stetig erneuernden normalen Körperzellen zu relevanten Nebenwirkungen, allem voran zu Hämatotoxizität (mit Anämie, Blutungen und/oder

Infekten als Konsequenz), Mukositis (Schleimhauttoxizität) und Alopezie (Haarausfall).

Das Versprechen gerichteter systemischer Tumorthérapien mit kleinmolekularen Inhibitoren (small molecule inhibitors, SMI) und monoklonalen Antikörpern (mAb) ist einerseits eine Verbesserung der antitumoralen Wirkung, andererseits aber auch ein reduzierteres Nebenwirkungsprofil durch den tumorspezifischeren Wirkmechanismus.

Neue Nomenklatur bei mAb seit 2017

Mit Rituximab wurde 1997 die erste gerichtete Tumorthérapie zugelassen, die heute noch verwendet wird. Dieser gegen CD20 an der Oberfläche von malignen B-Zellen gerichtete chimärische mAb wurde durch Kombination menschlicher und muriner (von der Maus abstammender) DNA-Sequenzen gentechnisch entwickelt und wird in vitro in Zellkulturen hergestellt [1]. Die traditionelle WHO-Nomenklatur der mAb wurde 2017 durch eine neue, vereinfachte Nomenklatur ersetzt, die der Tatsache Rechnung trägt, dass die meisten gegenwärtig entwickelten mAb human oder humanisiert sind (Tab. 1).

Die Mehrheit der heute klinisch angewendeten mAb wurde aber noch nach «traditioneller» Art mit vier Namensbestandteilen benannt: einem willkürlichen Prefix und einem abschliessenden universellen Stamm -mab sowie dazwischen einem ersten Unterstamm (drittletzte Silbe), der das funktionelle Ziel des mAb wiedergibt (ähnlich der neuen Nomenklatur) und einem zwei-

ten Unterstamm (zweitletzte Silbe), der den Organismus bezeichnet, in dem die antigenerkennende Sequenz des mAb entwickelt wurde:

- -u-: human (Beispiel: Daratumumab)
- -zu-: humanisiert* (Beispiel: Pertuzumab)
- -o-: Maus (Beispiel: Ibritumomab Tiuxetan)
- -a-: Ratte (Beispiel: Tafasitamab, noch nicht zugelassen)
- -e-: Hamster (kein klinisch verwendetes Beispiel)
- -i-: non-human primate (kein klinisch verwendetes Beispiel)
- -xi-: chimärisch, d.h. teils humane, teils nicht humane Fragmente (Beispiel: Cetuximab)

*Humanisiert bedeutet, dass die Aminosäuresequenz des ursprünglich von einem nicht humanen Organismus abstammenden Antikörpers genetisch so verändert wurde, dass sie weitestgehend identisch ist mit derjenigen humaner Antikörper, d.h. nur die Aminosäuresequenz des Fragments, das das Antigen erkennt und bindet, ist ursprünglich in einem anderen Organismus entstanden.

Angriffspunkte von mAb

Die antitumorale Wirkung von Rituximab und weiteren, direkt gegen Oberflächenmoleküle von Tumorzellen gerichteten mAb ist einerseits immunologischer Natur, durch komplementvermittelte Zytotoxizität und antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity), und andererseits auch durch direkte Ef-

¹ Dr. med. Laetitia A. Mauti, Medizinische Onkologie, Kantonsspital Winterthur



fekte auf die Tumorzelle selbst, wie strukturelle Veränderungen, Wachstumshemmung, Apoptose-Induktion und Sensibilisierung auf Chemotherapie.

Andere mAb vermitteln ihre antineoplastische Wirkung indirekt durch eine Veränderung von Gefäss-, Bindegewebs- und Immunzellen, die das Tumorstadium unterstützen. Insbesondere die beiden Kategorien der Angiogenesehemmer und der Immun-Checkpoint-Inhibitoren verdienen es, etwas ausführlicher erwähnt zu werden.

Angiogenesehemmer und Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Die mAb Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab oder Cemiplimab enthemmen die T-Zell-vermittelte Immunantwort gegen Tumorzellen, indem sie die Immun-Checkpoint-hemmenden Moleküle PD-L1 oder PD-1 an der Oberfläche von Tumor- respektive T-Zellen binden. Ähnlich wird die tumorgerichtete, T-Zell-vermittelte Immunantwort durch Hemmung von CTLA-4 auf T-Zellen (Ipilimumab, Tremelimumab), die durch tumorvermittelte oder konstitutive Faktoren und Mechanismen in einem anergischen oder «erschöpften» Zustand verharren, neu entfacht. Das Resultat ist, dass die antitumorale T-Zell-vermittelte Immunantwort «entblockiert» wird, und so die Tumorzellen erneut durch das Immunsystem erkannt und eliminiert werden können. Angiogenesehemmer – allen voran Bevacizumab – blockieren Wachstumssignale für Endothelzellen, die an der Neubildung tumorversorgender Blutgefässe beteiligt sind. Dadurch kann das Wachstum von Tumoren durch eine Verringerung der Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr reduziert werden. Der wichtigste Wachstumsfaktor für Endothelzellen ist VEGF (vascular endothelial growth factor). Dessen Wirkung kann blockiert werden entweder durch die «Belegung» der VEGF-Rezeptoren (VEGFR) an der Zelloberfläche durch die Antikörper Bevacizumab (anti-VEGFR1) oder Ramucirumab (anti-VEGFR2), durch das Sequestrieren von freiem VEGF durch lösliche VEGFR-Fragmente (Aflibercept) oder aber durch die Hemmung

Tabelle 1: Vereinfachte Nomenklatur bei mAb, angelehnt an Mayrhofer et Kunert, Human Antibodies 27 (2019) 37–51.

Prefix	Unterstamm: Funktion des Ziel-Moleküls		Universeller Stamm
Willkürlich	-ci-	im Herz-Kreislauf-Gefäss-System	-mab
	-ki-	Interleukin	
	-li-	Immunomodulation	
	-ne-	im Nervensystem	
	-os-	im Knochen	
	-ta-	auf der Tumorzelle	

der intrazellulären Signalisationskaskade des VEGFR mittels SMI (s.u.).

Einschleusen zytotoxischer Substanzen in die Tumorzellen

Monoklonale Antikörper können aber auch verwendet werden, um zytotoxische Moleküle oder radioaktive Isotope spezifisch ins Zellinnere von Tumorzellen einzuschleusen. Zum Beispiel kann durch die Konjugierung des Spindelzellgiftes Emtansine an Trastuzumab nicht nur das Wachstum der HER2-positiven Tumorzellen gehemmt werden (durch das Binden von Trastuzumab an den Wachstumsfaktorrezeptor HER2), sondern nach Internalisierung des Konjugats via Lysosome ins

Zellinnere auch der Zelltod induziert werden. Ibritumomab-Tiuxetan ist ein anti-CD20 mAb, der bei refraktären B-Zell-Lymphomen zur Anwendung kommen kann. Der mAb ist mit dem Chelator Tiuxetan konjugiert, an den wiederum das Radioisotop 90-Yttrium gehängt werden kann. Dadurch kann der Betastrahler Y-90 gezielt in die CD20-positiven Tumorzellen appliziert werden.

Ein Blick auf die SMI

Monoklonale Antikörper sind grosse Moleküle (ca. 150kDa), die nur extrazelluläre Antigene (meist an der Zelloberfläche, seltener auch Bestandteile der extrazellulären Matrix) erkennen

Tabelle 2: Die Art des Zielenzym ist Teil der Nomenklatur

Prefix	Unterstamm: Funktion des Ziel-Moleküls		Universeller Stamm
Willkürlich	-tin-	tyrosine kinase inhibitor (TKI)	-ib
	-zom-	proteasome inhibitor	
	-cycl-	cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitor	
	-rafen-	BRAF kinase inhibitor	
	-metin-	MAPK kinase (MEK) inhibitor	
	-lis-	phosphoinositide 3 (PIK3)-kinase inhibitor	
	-par-	PARP inhibitor	
	-den-	isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) inhibitor	
	-deg-	smoothed (SMO) inhibitor	

können. Im Gegensatz dazu sind SMI, wie der Name sagt, kleinere Moleküle (meist kleiner als 500Da), die durch die Zellmembran diffundieren und so auf intrazelluläre Zielmoleküle wirken können.

Weitere wesentliche Unterschiede zwischen den beiden wichtigsten Vertretern der gerichteten Tumorthérapien basieren ebenfalls auf der molekularen Struktur und Grösse. Die Herstellung von mAb in Zellreaktoren ist aufwendiger und teurer (und kontaminationsanfälliger) als die chemische Synthese der SMI. mAb müssen parenteral (intravenös oder als subkutane Injektion) verabreicht werden, während SMI überwiegend peroral eingenommen werden können. Dafür ist die biologische Halbwertszeit von mAb meist mehrere Tage bis Wochen und die entsprechende Verabreichung weniger häufig als bei SMI, die mind. 1-mal täglich eingenommen werden müssen. Die Entwicklung von SMI zur Tumorthérapie hat erst viel später begonnen als diejenige der mAb, die erste Zulassung eines SMI zur Krebsbehandlung

reicht aber auch schon knapp 20 Jahre zurück. 2001 wurde Imatinib zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) zugelassen. Imatinib hemmt die ABL-Kinase, deren konstitutive Aktivität in der CML durch die pathognomonisch Fusion von Bcr und Abl («Philadelphia Chromosom») zur Transformation, d.h. zur bösartigen Entwicklung der betroffenen myeloischen Zellen, führt [2]. In der Folge konnten viele weitere – und in immer höherer Kadenz entwickelte – antineoplastische SMI bei zahlreichen Tumorentitäten eine im Vergleich zu den Standardchemotherapien beeindruckende Wirksamkeit (und häufig bessere Verträglichkeit) aufzeigen. SMI hemmen mehrheitlich intrazelluläre Enzyme, insbesondere sog. Kinasen, welche die Phosphorylation weiterer Substrate katalysieren. Ähnlich wie bei der Benennung der mAb fliesst die Art des Zielenzym in die Nomenklatur ein (Tab. 2).

Nicht an diese Regel halten sich die Histon-Deacetylase-(HDAC)-Inhibitoren Vorinostat, Belinostat, Panobi-

nostat und Romidepsin, der BCL-2 Hemmer Venetoclax, der Multirezeptor-Tyrosin-Kinase-Inhibitor Midostaurin und die mTOR-Inhibitoren Temsirolimus und Everolimus. Ebenfalls gehorchen Pazopanib und Vandetanib,

Petites molécules et Mab dans le traitement des tumeurs solides

Au cours des 20 dernières années, de nets progrès ont été accomplis dans le traitement des maladies cancéreuses grâce au développement des thérapies ciblées (targeted therapies). Par l'inhibition sélective de différents mécanismes favorisant le processus tumoral, tels que la division cellulaire incontrôlée, l'immortalisation, l'accumulation des mutations, la résistance à l'apoptose, l'invasion et la dissémination métastatique, la néoangiogenèse et la suppression d'une réponse immunitaire antitumorale (immune evasion), les thérapies ciblées promettent d'une part une meilleure action antinéoplasique, et d'autre part un profil d'événements indésirables mieux toléré. Les principales thérapies ciblées actuellement disponibles sont les anticorps monoclonaux (Mab) et les inhibiteurs à petites molécules (small molecule inhibitors, SMI). La présentation suivante récapitule les différences essentielles entre les substances des deux catégories, explique la nomenclature, détaille leur mécanisme d'action et expose le spectre des événements indésirables qui en découle.



iMg im Labor oder am POC messen



Warum iMg anstelle von Gesamtmagnesium messen?

- iMg ist die physiologisch aktive Form und daher klinisch relevant.^{1,2}
- Bis zu 85% der kritisch kranken Patienten mit tiefem Gesamtmagnesium haben einen normalen iMg Wert.²⁻⁴
- Hypo- und Hypermagnesämie kann bei Patienten mit COVID-19 auftreten.

Erfahren Sie mehr im On Demand Webinar
Critical Care Monitoring von COVID-19 Patienten mit Atemnotssyndrom (RDS)



Referenzen

1. Wilkes NJ et al. Correction of ionized plasma magnesium during cardiopulmonary bypass reduces the risk of postoperative cardiac arrhythmia. *Anesth and Analg* 2002;95(4):828-834.
2. Escuela MP et al. Total and ionized serum magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005;31(1):151-156.
3. Yeh DD et al. Total and ionized magnesium testing in the surgical intensive care unit-Opportunities for improved laboratory and pharmacy utilization. *J Crit Care* 2017;42:147-151.
4. Huijgen HJ et al. Magnesium levels in critically ill patients. What should we measure? *Am J Clin Pathol* 2000;114:688-695.

nova
biomedical
novabiomedical.com

Nova Biomedical Schweiz GmbH | Herostrasse 7 | 8048 Zürich
Tel: +41 41 521 66 55 | E-Mail: ch-info@novabio.com



beides primär als Angiogenesehemmer entwickelte SMI (deshalb -anib), diesem Prinzip nicht.

On-target-Toxizität und Off-target-Toxizität

SMI haben vielfältigere antitumorale Wirkmechanismen als mAb. Sie können die Wachstumssignalkaskaden blockieren (Vemurafenib, Dasatinib u.a.m.), pro-apoptotisch wirken (Venetoclax, Idelalisib u.a.m.), den Zellzyklus stoppen (Palbociclib u.a.m.), die Angiogenese hemmen (Sunitinib, Pazopanib, u.a.m.), zu einer intrazellulären Proteinsammlung und damit zum Zelltod führen (Ixazomib, Bortezomib u.a.m.) oder verhindern die Reparatur fehlerhafter DNA-Moleküle (Niraparib u.a.m.) [3].

Sowohl mAb wie auch SMI können Nebenwirkungen hervorrufen. Man unterscheidet hierbei zwischen «on-target»-Toxizität und «off-target»-Toxizität. On-target-Nebenwirkungen entstehen durch die spezifische Hemmung des angepeilten Moleküls, das auch im gesunden Gewebe exprimiert wird. Beispiele sind hier vermehrte Infektionen durch die Reduktion gesunder, CD20-exprimierender B-Zellen durch Rituximab, die arterielle Hypertonie bei Angiogenesehemmern oder Hautausschläge unter EGFR-Inhibitoren. Off-target-Nebenwirkungen von mAb sind z.B. allergische Infusionsreaktionen. Bei den SMI basieren Off-target-Nebenwirkungen häufig auf einer nicht 100%-igen Spezifität für das gewünschte Zielmolekül, d.h. sie binden auch an meist zwischen sechs bis zehn anderen Enzymen an, wenn auch

mit geringerer Affinität, und führen durch deren Hemmung zu unerwünschten Wirkungen. Ein Beispiel hierfür ist Ceritinib, ein Anaplastic-lymphoma-kinase-(ALK)-Inhibitor, der auch IGF-1R (insulin-like growth factor receptor-1) hemmt, was zu Hyperglykämien führen kann [4].

Eine Möglichkeit, das Nebenwirkungsprofil von SMI zu verringern, ist, deren Affinität weiter zu verbessern. In speziellen molekularen Tumorentitäten, bei denen die maligne Transformation von einer sogenannten «driver mutation» (Treibermutation) ausgeht, ist es zum Teil möglich, SMI so zu konzipieren, dass diese das mutierte Protein mit deutlich höherer Affinität binden als das Wildtyp-Eiweiss. Ein Beispiel hierfür ist der Drittgeneration-EGFR-TKI Osimertinib, der mit viel höherer Affinität die mutierte Eiweissform (Exon 19 Deletion oder L858R Mutation) als den Wildtyp bindet und dadurch zu einem deutlich geringeren kutanen Nebenwirkungsprofil als die Erst- und Zweitgeneration EGFR-TKI Gefitinib, Erlotinib und Afatinib führt [5].

Weitere pharmakokinetische Optimierungen der SMI können zu einen besseren Biodisponibilität, einer längeren Halbwertszeit oder einer ubiquitäreren Gewebeverteilung führen. Letzteres ist z.B. beim Bronchusadenokarzinom mit einem ALK-rearrangement der Fall. Diese Tumoren haben eine hohe Neigung zur zerebralen Metastasierung. Die grosse Überlegenheit des ALK-TKI Alectinib im Vergleich zu Crizotinib beruht unter anderem auf einem optimierten Design zur besseren Penetration der Bluthirnschranke [6].

Fazit

Zusammen mit den Immun-Checkpunkt-Inhibitoren haben die SMI in den vergangenen 20 Jahren zu grossen Fortschritten in der Behandlung von metastasierenden Tumorerkrankungen geführt und sowohl die Lebensqualität wie auch die Überlebensprognose von Patienten signifikant verbessert. Es ist damit zu rechnen, dass in den kommenden Jahren zahlreiche neue gerichtete Therapien entwickelt werden, basierend auf der zunehmenden molekulargenetischen, aber auch immunologischen Charakterisierung von Tumoren und damit der Entdeckung neuer Zielmoleküle und -vorgänge in der Tumorentstehung und -verbreitung.

Korrespondenz
laetitia.mauti@ksw.ch

Referenzen

1. Maloney DG et al, Blood 1994;84(8):2457–2466
2. Druker BJ et al, NEJM (2001) 344, 1031–1037
3. Gatzka M, Cancers (Basel). 2018 Jun; 10(6): 155
4. Goldmann JW et al, Oncologist. 2016 Nov; 21(11): 1326–1336
5. Ramalingam S et al, N Engl J Med 2020; 382:41–50
6. Peter S et al, N Engl J Med 2017; 377:829–838

Angeschlossene Fachgesellschaften

BAG	Bundesamt für Gesundheit – Abteilung KU	SGKC/SSCC	Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie
CSCQ	Schweizerisches Zentrum für Qualitätskontrolle	SGM	Schweizerische Gesellschaft für Mikrobiologie
FAMH	Die medizinischen Laboratorien der Schweiz	SGMG	Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik
FMH	Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte	SGRM	Schweizerische Gesellschaft für Rechtsmedizin
H+	Die Spitäler der Schweiz	SSAI/SGAI	Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie
KHM	Kollegium für Hausarztmedizin	SGH/SSH	Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie
labmed	Schweizerischer Berufsverband der biomedizinischen Analytikerinnen und Analytiker	SVA	Schweizerischer Verband Medizinischer Praxis-Fachpersonen
MQ	Verein für medizinische Qualitätskontrolle	SVDI	Schweizerischer Verband der Diagnostica- und Diagnostica-Geräte-Industrie
pharmaSuisse	Schweizerischer Apothekerverband		
SGED	Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie		

