

Die Antikörpertherapie in der Onkologie heute

Substanzen, Studienresultate, Indikationen

Der klinische Einsatz von monoklonalen Antikörpern gewinnt zunehmend an Bedeutung im Alltag des Onkologen. Während die Therapie anfangs eher auf die Gruppe der Lymphome und Leukämien beschränkt blieb, gibt es nun gute Daten, dass ein Einsatz in der Therapie solider Tumoren, so bei Mamma- und Kolorektalkarzinomen, bei HNO-Tumoren wie beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom, sinnvoll sein kann. Überzeugend ist hier weniger der Einsatz in der Monotherapie als vielmehr die Gabe in der Kombination mit etablierten Behandlungsstandards.

MARCUS SCHUERMANN

Positiv beeinflusst von der Kombination werden sowohl die initialen Ansprechraten als auch der Zeitpunkt bis zum Wiedereinsetzen der Tumorprogression. Die Verträglichkeit ist im Allgemeinen gut, erfordert aber im Einzelfall ein kontinuierliches Monitoring in Hinblick auf Langzeitfolgen (wie z.B. prolongierte Lymphopenien oder kardiale Funktionseinschränkung). Aufgrund zahlreicher initiiertes Phase-III-Studien sind in absehbarer Zukunft weitere Neuzulassungen wie auch Indikationserweiterungen für die Schweiz zu erwarten.

Rasante Entwicklungen in knapp zwei Dekaden

Ziel jeder Tumorthherapie ist die weit gehende Zerstörung von Tumorzellen ohne wesentliche Mitschädigung anderer Gewebe. Monoklonale Antikörper besitzen allein durch ihre hohe Bindungsspezifität und durch ihre den natürlichen Antikörpern analoge Grundstruktur prinzipiell gute Voraussetzungen für eine solch hochselektive Tumorzellbekämpfung (1). Von der ersten Beschreibung einer In-vitro-Erzeugung eines monoklonalen Mausantikörpers in menschlichen Myelomzellen im Jahr 1975 (2) dauerte es allerdings beinahe 20 Jahre bis zur erstmaligen Zulassung als Therapeutikum in der Klinik. Gebahnt wurde diese Entwicklung im Wesentlichen durch die Einführung gentechnologischer Verfahren zur Herstellung humanisierter Antikörper in den Achtzigerjahren sowie durch die verbesserten Möglichkeiten

der Zellkultivierung in grosstechnischem Massstab Anfang der Neunzigerjahre. Im Jahr 1997 wurde die Zulassung für den monoklonalen Antikörper Rituximab (MabThera®) erteilt. Seitdem ist die Zahl zugelassener Antikörper rapide gestiegen.

Grundlagen für den klinischen Einsatz

Die wichtigsten Determinanten für eine effektive Immuntherapie sind durch die Spezifität des Antikörpers, seine Affinität und Immunreaktivität gegeben (3, 4). Auf Seiten des Antigens dagegen entscheiden Dichte, Lokalisation sowie Heterogenität der Expression. Im Fall konjugierter Antikörper sind darüber hinaus das gewählte Toxin, das Radionuklid mit seinen Strahlenqualitäten und die jeweilige Bindungsstabilität an den Antikörper bestimmend. Auch auf der Seite des Tumors sind gewisse Voraussetzungen zu erfüllen, die den Einsatz begründen (3). Im Wesentlichen spielen hier das Volumen (Tumorlast), die Proliferationsrate, die regionale Blutversorgung und die örtlichen Hypoxie- oder Nekroseverhältnisse die ausschlaggebende Rolle.

Seitens der Zugänglichkeit bieten hämatologische und lymphatische Kompartimente generell gute Voraussetzungen. Hier spielen der (gegenüber soliden Tumoren) erniedrigte interstitielle Druck und die allgemein bessere intra- und extravasale Zugänglichkeit eine Rolle, weswegen der Einsatz bei Neoplasien dieser Gewebe favorisiert ist. Insbesondere in Rezidiv-

situationen ist hier eine gute Ansprechrate trotz vorangegangener Therapie zu verzeichnen. Bei soliden Tumoren ist der Einsatz aufgrund der immunologisch ungünstigen Zugangsverhältnisse und der vielfältigen Escape-Mechanismen in der Regel begrenzt. Ein Einsatz zur Elimination von Mikrometastasen, sei es in der adjuvanten Therapie oder in der Konsolidierungstherapie nach vorausgegangener Induktion (was aufgrund dieser theoretischen Annahme im Vordergrund stünde), ist derzeit nicht einzuschätzen. Einsätze in diesem Bereich sind momentan Gegenstand klinischer Prüfungen.

Anwendung bei malignen Lymphomen und Leukämien

Überlegungen zum Einsatz ergeben sich aus der hohen Spezifität für linien-spezifische Zielantigene leukämischer und lymphatischer Neoplasien, der guten intra- und extravasalen Zugänglichkeit bei niedrigen interstitiellen Druckverhältnissen und der insgesamt geringen allgemeinen Toxizität. Ein zusätzlicher Vorteil besteht im kombinierten Einsatz mit Chemotherapeutika und der gegebenen Einsatzmöglichkeit bei chemoresistenten Zellklonen.

Zielantigene sind prinzipiell alle linien-spezifischen B- und T-Zellantigene, wobei sich Antikörper gegen die Antigene CD20 (Pan-B-Zell-spezifisch), CD52 (Lymphozyten, Monozyten) und CD33 (Monozyten, myeloide Vorläufer) als wirksam erwiesen haben.

Rituximab

Die weitestgehende Erfahrung besteht mit dem monoklonalen Antikörper *Rituximab* (IDEC-C2B8, *MabThera*[®]). Die Monotherapie mit Anti-CD20-Antikörpern in der Primärtherapie aggressiver Lymphome vermag Remissionsraten zwischen 50 und 65 Prozent zu erzielen, vergleichbar mit der CHOP-Standardtherapie (5). In der Kombinationstherapie follikulärer Lymphome zeigt die Kombination aus CHOP und Rituximab darüber hinaus eine zusätzliche Verbesserung im Hinblick auf Ansprechen und Remissionsdauer (6). Bei nichtfollikulären niedrigmalignen Lymphomen sowie bei der CLL ist die Ansprechrate der Monothera-

pie aber bedeutend schlechter, abgesehen vom Mantelzelllymphom.

Drei grosse Studien haben in jüngster Zeit den Vorteil der Kombination konventioneller Therapie mit dem Einsatz von Rituximab unterstrichen. Die Studie der ECOG zeigt eine nahezu verdoppelte Dauer des progressionsfreien Intervalls bei indolenten Lymphomen mit Rituximab plus CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison) gegenüber Standardtherapie allein (30 vs. 15 Monate) bei einer Gesamtansprechrate von 81 Prozent (7). Bei aggressiven Lymphomen führt die Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) in 85 Prozent zur kompletten Remission, im Vergleich zu 65 Prozent mit dem alleinigen CHOP-Standard, was einen signifikanten Vorteil für das Überleben bedeutet. (8). Auch für das prognostisch ungünstigere Mantelzelllymphom liess sich der Vorteil der kombinierten Immunchemotherapie in einer kleineren deutschen Studie belegen (34% Komplettremissionsrate gegenüber nur 7% mit dem CHOP-Schema [9]).

Kombinationen mit anderen zytostatischen Regimes, unter anderem die Kombination mit dem FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron)-Schema, mit Thalidomid oder Pentostatin in der Behandlung von Lymphomsubgruppen sind Gegenstand klinischer Studien.

Alemtuzumab

Der gegen das CD52-Antigen gerichtete humanisierte Antikörper *Alemtuzumab* (*MabCampath*[®]) ist bisher für die Behandlung der rezidivierenden und Fludarabin-vorbehandelten chronisch lymphatischen Therapie (CLL) zugelassen. In der Zulassungsstudie wurden bis zu 33 Prozent an Remissionen bei vorbehandelten CLL-Patienten erreicht (10), bei lang anhaltender Senkung der Tumorlast und entsprechend niedriger Rezidivrate.

Ein wirksamer Einsatz ist ferner bei Patienten mit seltener T-Zell-Prolymphozytenleukämie T-PLL beschrieben: 60 Prozent erzielten eine komplette Remission (CR), 16 Prozent eine partielle Remission (PR) bei signifikant verlängertem Gesamtüberleben (11).

Das CD52-Antigen findet sich auf zirka 95 Prozent aller peripheren Blutlympho-

zyten und Monozyten wie Makrophagen. Gravierende Nebenwirkungen sind daher im Wesentlichen durch die Elimination der gesunden Antigenträger determiniert. Neben passagerer Knochenmarksuppression kommt es gehäuft zu Lymphopenie-assoziierten opportunistischen Infektionen, deren Ursache eine bis zu einem Jahr anhaltende CD4-Zelldepletion sein kann. Hierzu zählt auch die häufig unter *MabCampath*-Gabe beobachtete CMV-Reaktivierung, die eine Behandlung mit Ganciclovir erfordert.

Radiokonjugierte Anti-Lymphom-Antikörper

Um die Möglichkeiten Antikörper-gestützter Therapie zu optimieren, wurde die Entwicklung von Radioimmunkonjugaten forciert, mit denen eine gezielte Bestrahlung von Tumorzellen möglich ist (Radioimmuntherapie). Diese neue Therapiemodalität könnte für die Gruppe der indolenten Lymphome bedeutsam werden. An den monoklonalen rein murinen Antikörper *Ibritumomab* gekoppeltes Yttrium-90 (*Ibritumomab-Tiuxetan*/*Zevalin*[®]) vermag im Vergleich zum nicht gekoppelten monoklonalen Antikörper eine wesentlich höhere Gesamtansprechrate von insgesamt 80 gegenüber 56 Prozent beim CD-20-positiven Lymphom zu erwirken (12). Der Antikörper ist in der myeloablativen und nichtmyeloablativen Behandlung rezidivierender Lymphome derzeit in klinischer Testung. Die Nebenwirkungen sind, abgesehen von der radiogen-bedingten zusätzlichen Myelotoxizität mit ausgeprägter Thrombopenie, mit denen von nicht-radioaktiven Antikörpergaben vergleichbar. Die Dosierung liegt bei 0,4 mCi/kg und wird nach vorangegangener Gabe von 250 mg Rituximab appliziert. Die Therapie erfordert nach der Infusion keine weitere Abschirmung des Patienten und kann seit Frühjahr diesen Jahres auch in der Schweiz durchgeführt werden. Die ausgezeichnete Wirksamkeit erlaubt einen Einsatz bei therapierefraktären Fällen nach vorangegangener Einsatz von Rituximab.

Eine Parallelentwicklung ist die Koppelung von Jod-131 an den murinen Anti-CD20-Antikörper (*131-I-Tositumomab/Bexxa*[®] [13]). Die Ansprechraten sind ähnlich wie unter *Zevalin*. Nachteilig

sind jedoch die längere Halbwertszeit des Jodstrahlers (8 Tage) sowie seine Eigenschaften als γ -Strahler mit geringerer lokaler Dosisdichte

Anwendung bei epithelialen Tumoren

Im Gegensatz zu Leukämien und Lymphomen bieten solide Tumoren schlechtere Voraussetzungen für Antikörperbasierte Therapien (4). Ursachen sind die schlechtere Tumordurchblutung, schlechtere Penetration bei erhöhtem interstitiellen Druck, die Abschirmung durch umgebende Basalmembran und Interzellularkontakte. Daneben spielt auch die Wirkungsabschwächung im Vorfeld durch Bindung an lösliche Tumorantigene eine Rolle.

Monoklonale murine oder chimäre Antikörper gegen verschiedene tumorspezifische beziehungsweise tumorassoziierte Antigene wurden entwickelt und getestet (CEA, MUC-1, TAG-72), zeigten jedoch bislang keinen klinischen Erfolg. Grössere Erfahrung besteht ferner gegenüber Edrecolomab (muriner AK gegen das 17-1A-[EpCAM]Epitop) in der adjuvanten Therapie des operierten Kolonkarzinoms. Da kein signifikanter Einfluss auf die Rezidivfreiheit erreicht werden konnte, wurde auf die Zulassung verzichtet.

Erfolgreicher sind erst Antikörper gegen Mitglieder der EGF-Rezeptorfamilie. Der

1998 in die Klinik eingeführte Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) besitzt bereits eine Monoaktivität von zirka 15 Prozent im Fall metastatischer HER2-überexprimierender Mammakarzinome. Ein weiterer Antikörper, Cetuximab (Erbix®), gegen den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) folgte und ist seit Ende 2003 in der Schweiz im Einsatz.

Herceptin

Der Transmembranrezeptor HER2 ist ein Mitglied der hiernach benannten Familie der HER-Wachstumsfaktorrezeptoren. Starke Expression ist vor allem bei Mammakarzinomen in etwa 25 bis 30 Prozent aller Fälle nachweisbar und Basis zellulärer Überexpression, zum Teil in Kombination mit Genamplifikation. Der humanisierte Antikörper *Trastuzumab* (*Herceptin*®) bindet mit hoher Affinität an die N-terminale Domäne, er vermag allerdings nur die Aktivität von HER2-Dimerkomplexen mit anderen Rezeptoren an der Oberfläche zu unterbinden. Dieser Tatbestand limitiert den klinischen Einsatz auf eine Gruppe von Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Karzinomen (immunhistochemischer Nachweis einer Expression vom Typ Grad 3 oder Grad 2 bei zusätzlich nachgewiesener Genamplifikation in der FISH-Analyse). Einer initialen Loadingdosis von 4 mg/kg folgt die wöchentliche Gabe von 2 mg/kg bis zum Erreichen der er-

neuten Progression. Nebenwirkungen sind im Wesentlichen eine erhöhte Kardiotoxizität vor allem in Kombination mit der zeitgleichen Gabe von Anthrazyklinen oder Taxanen (14). Dies erfordert in jedem Fall ein sorgfältiges Erfragen kardialer Vorerkrankungen der Patientin, da die Komplikationsraten in dieser Subgruppe auch in der Monotherapie erhöht sind (15).

Die klinische Wirksamkeit wurde sowohl für die Gabe als Monotherapie als auch für den Einsatz in Kombination mit klassischen Zytostatikakombinationen in mehreren Phase-III-Studien gezeigt. Nach Publikation der Erstzulassungsstudie (14) ist der Einsatz von Trastuzumab vergleichsweise schnell erfolgt und ist heute Bestandteil der ersten Behandlungslinie im Fall metastasierender HER2/neu überexprimierender Karzinome. Eine weitere Studie (M77001) konnte kürzlich einen deutlichen Überlebensvorteil für den Kombinationsarm mit Herceptin-Docetaxel zeigen (30,5 vs. 24,5 Monate) und damit die Überlegenheit gegenüber der Monotherapie mit Docetaxel allein (16).

Von grossem Interesse sind die Ergebnisse vier grosser Studien, die derzeit den Einsatz in der adjuvanten Therapie überprüfen (NSABP B-31, N9831, BCIRG 006 und Herceptin-Adjuvant-Studie HERA). Die Rekrutierung in zumindest einer Studie (HERA) ist abgeschlossen, die Ergebnisse sind abzuwarten.

Neu in der klinischen Entwicklung ist der Antikörper *rhumAb2C4* (*Omnitarg*™). Vorteile zeichnen sich hier in der Wirkweise ab, da eine Inhibition nicht nur der homodimeren HER2/neu-Rezeptoren erfolgt, sondern in erster Linie der ligandenabhängigen heterodimeren HER2-Rezeptoren, womit vor allem die hierdurch aktivierte intrazelluläre Signalkaskade unterbunden werden kann (17). Ein antiproliferativer Erfolg ist damit auch bei Tumoren mit niedriger HER2-Expression (17) zu erwarten.

Epidermale Wachstumsfaktoren als Target

Der EGF-Rezeptor (EGFR) aus der Familie der HER-Wachstumsfaktor-Rezeptoren ist eine ligandaktivierbare Tyrosinkinase, die eine zentrale Rolle bei der Regulation von Wachstum und Differen-

Kasten:

Die Antikörperstruktur

Die Grundstruktur bildet ein Molekül von zirka 150 kD, bestehend aus zwei jeweils identischen schweren Ketten (etwa 50 kD) und je zwei leichten Ketten (zirka 25 kD), welche durch Disulfidbrücken miteinander in der Form eines gelenkigen Y verbunden sind. Antikörper besitzen damit einen modularen Aufbau, der auch auf der Genebene repräsentiert ist. N-terminal besitzt jeder Antikörper eine variable Region, sowohl auf der Seite der leichten wie auch der schweren Kette. Die Vielfältigkeit der Erkennung wird durch Rekrutierung aus einer Vielzahl vorhandener variabler Gene und zusätzlich durch somatische Hypermutation (innerhalb dreier hypervariabler Regionen) sichergestellt. Leichte Kette: Der variablen Region folgt eine konstante Region vom Typ κ oder λ und definiert den Antikörperisotypen. Schwere Kette: Der variablen Region folgen drei konstante Regionen (CH1, CH2, CH3).

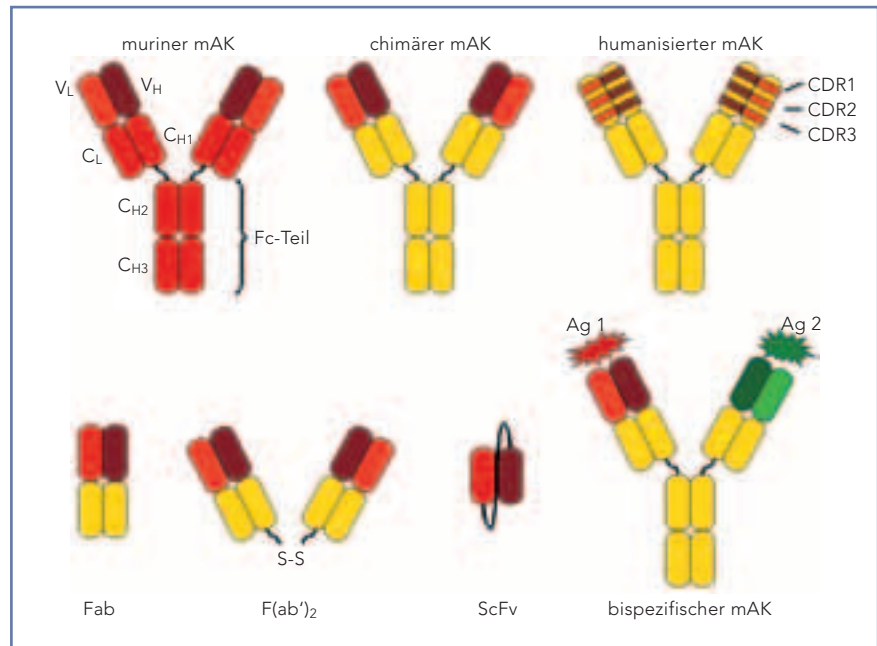
Man unterscheidet reine Maus- (murine) von chimären und humanisierten Antikörpern. Die chimären Antikörper entstehen durch das Zusammenfügen der meist murinen Gensegmente der hypervariablen Regionen an die konstanten Regionen der für einen humanen Antikörper kodierenden Genabschnitte. Vermieden wird damit die hohe Immunogenität konstanter muriner Antikörperanteile, die zur Bildung von HAMA (humanen Anti-Maus-Antikörpern) mit nachfolgender klinischer Hypersensibilisierungsreaktion führt.

Konjugierte Antikörper existieren derzeit als Radioimmunkonjugate (in der Regel mit ^{131}J oder ^{90}Y trium gekoppelt). Die Kopplung an Immunotoxine (z.B. Ricin, Diphterietoxin, Pseudomonas Exotoxin A) oder an Zytostatika, z.T. als Prodrug angekoppelt, die erst in der Zielzelle aktiviert werden, ist derzeit noch in früher klinischer Erprobung. Gleiches gilt für den Einsatz bispezifischer Antikörper (Abbildung).

zierung spielt. Aberrante Regulation (verstärkte EGFR-Signalwirkung) ist ein Kennzeichen vieler epithelialer Tumoren und damit ein gutes Ziel einer Antikörper-gerichteten Therapie.

Klinisch am weitesten fortgeschritten ist der Einsatz von *Cetuximab* (*Erbix®*). Es handelt sich um einen chimären IgG1-monoklonalen Antikörper gegen den extrazellulären (N-terminalen) Teil des EGF-Rezeptors. Die bisherige klinische Prüfung erstreckte sich bislang auf die Gruppe der Tumoren im Kopf- und Halsbereich, auf nichtkleinzellige Bronchialkarzinome, Nierenzellkarzinome und auf die Gruppe der Kolorektalkarzinome, die sich durch eine vergleichsweise hohe EGFR-Expression (70–100%) auszeichnen. Einer initialen Loadingdosis von 400 mg/m² folgt die wöchentliche Gabe von 250 mg/m² bis zum Erreichen der erneuten Progression. Nebenwirkungen sind hauptsächlich die für die Gruppe aller EGFR-Antagonisten bekannten akneartigen Hautveränderungen, Durchfälle und Asthenie, welche jeweils durch Auslass reversibel sind.

Im klinischen Einsatz besitzt der Antikörper zwei Studien zufolge eine Monoaktivität um 10 Prozent (18, 19), etwa vergleichbar mit jener von *Herceptin* bei metastasierendem Mammakarzinom. Die klinische Wirksamkeit in der Kombinationstherapie ist bedeutend ausgeprägter. In der der Zulassung zugrunde liegenden Studie (EMR 62202-007 bzw. BOND-Studie [20]) konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass *Erbix* in Kombination mit *Irinotecan* bei über der Hälfte der Patienten mit metastasierendem Darmkrebs zu einer Remission respektive Stabilisierung des Krankheitsverlaufes führte. Das Ansprechen zeigt sich dabei auch im Fall der Vorbehandlung mit *Irinotecan*, sodass die Überwindung von Chemotherapieresistenzen gleichwohl möglich ist. In einer Phase-III-Studie zur kombinierten Behandlung von HNO-Tumoren (*Erbix* in Kombination mit Bestrahlung) führt die Zugabe des Antikörpers geradezu zu einer Verdopplung der mittleren Überlebenszeit der Patienten (von 28 auf 54 Monate [21]). Ermutigende Ergebnisse in der First-line finden sich auch bei der Behandlung von NSCLC-Patienten mit nachgewiesener EGFR-Überexpression. Die Ansprechraten in der Kombina-



Modularer Aufbau natürlicher und gentechnisch hergestellter monoklonaler Antikörper (analog Ref. 3). Begriffe:

CDR:	Complement Defining Region
Fc-Teil:	C-terminale miteinander komplexierte Domänen der schweren Kette. Legt die Antikörperklasse fest. Fc interagiert mit verschiedenen Rezeptoren auf Zellen des Immunsystems und vermittelt sowohl die komplementabhängige wie zellvermittelte Antwort.
Fab-Fragment:	Papain-spaltbares Fragment aus leichter und den 2-N-terminalen Domänen der schweren Kette
ScFv:	Antikörperteilfragment, bestehend aus den jeweiligen beiden Antigen-bindenden Determinanten (erste Domäne der jeweiligen leichten und schweren Kette, VL + VH), gentechnisch über ein flexibles Verbindungspeptid aneinandergelockt und stabilisiert.
Bispezifische Antikörper:	Gentechnisch zusammengestellte Fragmente mit zwei unterschiedlichen Bindungsstellen, meist als scFvs hergestellt. Binden einerseits an Oberflächenantigen der Zielzelle, mit dem zweiten Arm an eine immunologische Effektorzelle und setzen damit z.B. ko-stimulatorische Signale zur T-Zell-Aktivierung. Herstellung bislang aufwändig, daher Einsatz bislang nur in kleinen Studien möglich.

tion mit *Cisplatin* und *Vinorelbin* erhöht sich einer kleineren Studie von 57 Patienten zufolge möglicherweise von 32 auf 56 Prozent (22). Weitere Studien zum Wirksamkeitsnachweis in der Erstlinientherapie sind derzeit für alle genannten Tumorentitäten aufgelegt. Der kürzlich für orale EGFR-Inhibitoren publizierte Zusammenhang zwischen positiver Ansprechraten und dem Nachweis somatischer Mutationen im Bereich der EGFR-Kinasedomäne (23, 24) stellt generell erneut die Frage nach definierbaren Patientensubpopulationen für den Einsatz von EGFR-Inhibitoren. Einer ersten kleineren Bestimmung zufolge haben EGFR-Mutationen jedoch im Fall des Einsatzes des monoklonalen Antikörpers *Cetuximab* keinen Einfluss auf das klinische Ansprechen (25). Weitere EGF-inhibierende monoklonale Antikörper wie *ABX-EGF* oder

EMD72000, zum Teil völlig humanisierte Antikörper, zeigen in den ersten vorliegenden Phase-II-Untersuchungen ähnliche Ansprechraten und Nebenwirkungsprofile (26). Insgesamt zeigt sich bereits jetzt schon in der Kombination mit klassischer Chemotherapie oder Strahlentherapie eine deutliche Effektivitätssteigerung, ohne dass eine erkennbare Toxizitätssteigerung nachweisbar ist.

Antikörper gegen Angiogenesefaktoren

Bevacizumab (*rhu.mAb-VEGF*, *Avastin®*) ist ein rekombinanter, humanisierter Antikörper, der biologisch aktive Formen des VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) bindet (27). Die Dosierung liegt im Bereich 5 mg/kg, die Halbwertszeit beträgt bei intravenöser Gabe 7 bis 21 Tage.

Der klinische Einsatz im Rahmen einer

Tabelle:

Monoklonale Antikörper im klinischen Einsatz beziehungsweise in fortgeschrittener klinischer Erprobung

Produkt	Zielantigen	Indikationen Entwicklung	Zulassung in der Schweiz
Herceptin® (Trastuzumab)	HER2	Mammaca./ Kolorektalca., NSCLC, Ovarialca.	ja
Erbix (Cetuximab)	EGF-R	CRC/ NSCLC, H&N, Ovarialca.	ja
ABX-EGF (Panitumumab)	EGF-R	Kolorektalca., Nierenzellca., NSCLC	nein
Avastin™ (rhuMAb-VEGF) Bevacizumab	VEGF	Kolorektalca., Nierenzellca., NSCLC, Mammaca.	erwartet
cG250	MN-Antigen	Nierenzellca.	nein
MabCampath® (Alemtuzumab)	CD52	NHL B-Zell, CLL	ja
Mylotarg® (Gemtuzumab Ozogamicin)	CD33	AML	nein
Mabthera® (Rituximab)	CD20	NHL B-Zell, CLL	ja
Bexxar® (J 131 Tositumomab)	CD20	NHL GlaxoSmithKline	nein
Zevalin™ Y 90 (Ibritumomab Tiuxetan)	CD20	NHL B-Zell	ja

Zulassungsstudie erfolgte erstmals beim metastasierenden kolorektalen Karzinom. Hier zeigte sich die Kombination mit einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie in der First-line-Behandlung als überlegen im Hinblick auf das mittlere Überleben (20,3 vs. 15,6 Monate), sodass allein aufgrund dieser Datenlage eine schnelle Zulassung in den USA erfolgte (28). In der Schweiz steht die Zulassung kurz bevor. Weitere Kombinationsstudien, beispielsweise mit 5-FU/FA oder Capecitabin, sind gegenwärtig in der Prüfung. Auch im adjuvanten Bereich ist eine Phase-III-Studie in Kombination mit dem FOLFOX- oder XELOX-Schema initiiert. Beide Schemata haben sich gegenüber der bisherigen Therapie mit 5-FU/FA in Bezug auf das Rezidiv- und krankheitsfreie Überleben als vorteilhaft erwiesen (siehe Ergebnis der MOSAIC- und X-ACT-Studien [29, 30]). Weitere Einsatzgebiete beim Brust- und Prostatakrebs sowie beim Nierenzellkarzinom sind Gegenstand klinischer Prü-

funger. Weniger erfolgreich verlief die klinische Prüfung beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Trotz des besseren Gesamterfolges des Kombinationsarmes kam es in einer Phase-II-Studie zu mehreren Hämophthuse-bedingten schweren Blutungen, vornehmlich bei zentral lokalisierten Plattenepithelkarzinomen (31). Weitere Studien unter Ausschluss dieser histologischen Untergruppe sind derzeit initiiert, um den Einsatz von Avastin weitgehend zu prüfen. ▲

Professor Dr. med. Marcus Schuermann
Leitender Arzt – Onkologie
Aeskulap-Klinik Brunnen
Gersauerstrasse 8
6440 Brunnen
E-Mail: Marcus.Schuermann@aeskulap.com

Quellen:

- Weiner, L.M.: Monoclonal therapy of cancer. *Semin. Oncol.* 1999; 26: 43–51.
- Kohler, G., Milstein, C.: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495–498.

- Arndt, M., Kraus, J.: Neuentwicklungen in der Antikörpertherapie. In: Zeller, Zur Hausen. *Onkologie* 2001e; 12. Erg. Lif. IV-12: 1–25.
- Weiner, L.M. et al.: Therapeutic monoclonal antibodies: general principles. In: De Vita, V.T. Jr. et al.: *principles & practice of oncology*. 6. Ausgabe 2001, 495–508.
- Maloney, D.G. et al.: IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997; 90: 2188–95.
- Czuczman, M.S. et al.: Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 268–76.
- Marcus, R. et al.: An international multi-centre, randomized, open-label, Phase III trial comparing rituximab added to CVP chemotherapy alone in untreated stage III/IV follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 2003; 102: 28a (Abstract 87).
- Pfreundschuh, M. et al.: Randomized intergroup trial of the first line treatment for patients < 60 years with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like regimen or without the anti-CD20 antibody rituximab – early stopping after the first interim analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004; 23: 556 (Abstract. 6500).
- Hiddemann, W. et al.: Effect of the addition of rituximab, to the front line therapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) on the remission rate and the time to treatment failure (TTF) compared to CHOP alone in mantle cell lymphoma (MCL): Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GSLG). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004; 23: Abstract 6501.
- Österborg, A. et al.: Clinical effects of alemtuzumab (Campath-1H) in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Med Oncol.* 2002; 19: 21–26.
- Dearden, C.E. et al.: High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood*. 2001; 98: 1721–26.
- Witzig, T.E.: Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2453–63.
- Zelenetz, A.D.: A clinical and scientific overview of tositumomab and iodine I 131 tositumomab. *Semin Oncol* 2003; 30: 22–30.
- Slamon, D.J. et al.: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344: 783–92.
- Vogel, C.L. et al.: Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 719–26.
- Extra, J.M. et al.: Trastuzumab (Herceptin) plus docetaxel versus docetaxel alone as first-line treat-

ment of HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): results of a randomised multicentre trial. *Eur J Cancer* 2004; 2: Abstract 239.

17. Badache, A., Hynes, N.E.: A new therapeutic antibody masks ErbB2 to its partners. *Cancer Cell* 2004; 5: 299-301.

18. Cunningham, D. et al.: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351: 337-45.

19. Saltz, L.B. et al.: Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 1201-08.

20. Cunningham, D et al.: Erbitux® (cetuximab) in combination with irinotecan or as single agent in patients with EGFR-expressing, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (Study EMR 62202-007 'BOND'). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003; 22: Abstract 1012.

21. Bonner, J.A. et al.: Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: A phase III

study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004; 23: Abstract. 5507.

22. Rosell, R. et al.: Erbitux® (Cetuximab) in combination with cisplatin/vinorelbine vs. cisplatin/vinorelbine alone in the first-line treatment of patients with EGFR-expressing, advanced NSCLC (Study EMR 62202-011 'LUCAS') 10th World Conference on Lung Cancer, August 2003, Vortrag.

23. Lynch T.J. et al.: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2129-2139.

24. Paez J.G. et al.: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004; 304: 1497-1500.

25. Lynch T.J. et al.: A phase II trial of cetuximab as therapy for recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004; 23: Abstract 7084.

26. Veronese, M.L., O'Dwyer, P.J.: Monoclonal antibodies in the treatment of colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2004; 40: 1292-301.

27. Presta, L.G. et al.: Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res*. 1997; 57: 4593-99.

28. Hurwitz, A. et al.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2335-2342.

29. Andre, T. et al.: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2343-51.

30. Cassidy, J. et al.: Capecitabine (X) vs bolus 5-FU/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): efficacy results of a phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004; 23: Abstract 3509.

31. Johnson, D.H. et al.: Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2184-91.

Pharma News

In den Pharma News erscheinen Mitteilungen der pharmazeutischen Industrie. Für die Beiträge übernimmt die Redaktion keine Verantwortung.

«Prix Galien Suisse» für Gefitinib

Das neue Lungenkrebs-Medikament Iressa® (Gefitinib), das in der Schweiz bereits seit mehr als einem Jahr verfügbar ist, hat Ende Oktober in Zug den «Prix Galien Suisse» erhalten. Mit dem Preis werden alljährlich eines oder mehrere innovative Medikamente oder Diagnostika von einer unabhängigen Jury ausgezeichnet. Der Preis gilt in der Pharmaindustrie als die höchste Auszeichnung für pharmazeutische Forschungs- und Entwicklungsarbeit.

Bei dem Medikament zur Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchuskarzinom handelt es sich um eine neuartige Substanz, einen Tyrosin-

kinase-Inhibitor des epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR-TKI). Der Wirkstoff Gefitinib dringt in Tumorzellen ein und blockiert intrazellulär ein spezifisches Enzym, sodass die Weiterleitung von Signalen in der Zelle unterbunden ist. Das weitere Wachstum, die Teilung und Verbreitung der Tumorzellen werden so gezielt gehemmt; zudem wird der Mechanismus des natürlichen Zelltods wieder aktiviert. Damit kann die Erkrankung stabilisiert und deren Fortschreiten verzögert werden.

In einer neuen Untersuchung entdeckte Dr. Thomas J. Lynch, Boston, einen der Gründe für das Therapieansprechen unter Gefitinib. Eine Gruppe betroffener

Patienten wies Mutationen im Gen des EGFR auf. Möglicherweise kann man diese Erkenntnis nutzen, um zukünftig für die Indikation von Gefitinib noch geeigneter Patienten zu bestimmen. Die Studienergebnisse haben die Jury unter Leitung von Prof. Jean-Michel Dayer, Genf, wesentlich bei ihrer Entscheidung beeinflusst. Mit dem «Prix Galien Suisse 2004» ist Iressa® für die Teilnahme an der Ausschreibung des internationalen Prix Galien 2006 nominiert.

Weitere Infos:

Rolf Zwygart

AstraZeneca AG

Tel. 041-725 75 75