

Monoklonale Antikörper – «magic bullets»?

Adrian F. Ochsenbein

Das therapeutische Potential von Antikörpern in der Behandlung von Krebserkrankungen und Infektionen ist seit fast einem Jahrhundert bekannt. Der deutsche Immunologe, Bakteriologe und Nobelpreisträger Paul Ehrlich beschrieb Antikörper als «magic bullets», welche gezielt Krebszellen und Bakterien erkennen und diese von normalem Gewebe unterscheiden können [1]. Seit der Einführung des ersten therapeutischen, murinen monoklonalen Antikörpers 1986 haben sich die monoklonalen Antikörper als wichtige Substanzklasse in der Onkologie, in der Behandlung chronisch inflammatorischer Erkrankungen und Infektionen und in der Transplantationsmedizin etabliert. In der aktuellen Ausgabe fasse ich Prinzipien der Herstellung, der Wirkungsmechanismen und immunologische Aspekte zusammen. In folgenden Artikeln wird die therapeutische Anwendung in der Onkologie, Rheumatologie und Autoimmunität, Organtransplantation und bei der Osteoporose besprochen.

Monoklonale Antikörper haben einzigartige Wirkungsmechanismen, indem sie einerseits Signaltransduktionen blockieren oder aktivieren, andererseits aber das adaptive Immunsystem gegen verschiedene Zielzellen, z.B. Tumorzellen, richten. Zudem ist das Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu alternativen Therapiemodalitäten oft vorteilhaft. Dies führte zu einem raschen Wachstum der Palette der verschiedenen monoklonalen Antikörper, aber auch zu einer kontinuierlichen Erweiterung ihrer jeweiligen Indikation. Verschiedene monoklonale Antikörper binden an Moleküle oder Zielzellen, die bei unterschiedlichen Erkrankungen eine Rolle spielen. So wird z.B. der CD20-spezifische monoklonale Antikörper Rituximab in der Onkologie, in der Transplantationsmedizin und in der Rheumatologie verwendet.

Die rasche Ausweitung der Indikationen führt nicht nur zu einer Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten beim einzelnen Patienten, sondern auch zu einer deutlichen Steigerung der Gesundheitskosten. Der gesamte Umsatz mit monoklonalen Antikörpern weltweit wird 2007 auf 22 Milliarden US-Dollar geschätzt. Entsprechend zeigen Firmen mit einer Stärke im monoklonalen Antikörperportfolio jährlich steigende Umsatz- und Gewinnzahlen. Die enormen Kosten für die Identifikation, Optimierung und Produktion betreffen jedoch im Wesentlichen auf hohen Herstel-

lungs- und Patentkosten. Monoklonale Antikörper vom IgG-Typ können aufgrund posttranslativeller Modifikationen nur in Säugetierzellen hergestellt werden. Die Kosten werden weiter gesteigert durch Patente, die nicht direkt mit dem Antikörper verbunden sind, sondern Technologien in der Herstellung schützen. Zudem ist in der klinischen Anwendung kostenrelevant, dass verschiedene monoklonale Antikörper über eine lange Zeitdauer in relativ hohen Mengen verabreicht werden. Dies ist nicht zuletzt auf das günstige Nebenwirkungsprofil zurückzuführen.

Es ist deshalb für den behandelnden Arzt wichtig, die Indikation und den dokumentierten Profit jeweils kritisch zu hinterfragen. So führt z.B. der Zusatz von Bevacizumab (Avastin) zur Standard-Chemotherapie bei einem Kolonkarzinom zu einer Steigerung der *monatlichen* Therapiekosten von bis zu 4500 Franken, bei einem nichtkleinzelligen Bronchuskarzinom gar bis rund 9000 Franken. Diese erhöhten Kosten resultieren im Falle des Kolonkarzinoms in einer Verlängerung des medianen Überlebens von 15,6 auf 20,3 Monate und beim Lungenkarzinom von 10,3 auf 12,3 Monate [2, 3]. Diese bescheidenen Unterschiede suggerieren, dass wahrscheinlich nicht alle Patienten von der Therapie gleich profitieren. Das Ziel weiterer Studien muss deshalb klar sein, dass aufgrund von Patienten- und Tumorcharakteristika inkl. molekulargenetischer Signaturen diejenigen Patienten identifiziert werden können, welche von der Therapie am meisten profitieren. Erste Schritte in dieser Richtung sind im Gange. Retrospektive Analysen der Wirksamkeit verschiedener Antikörper in der Onkologie zeigten, dass definierte Polymorphismen des Fc γ -Rezeptors prädiktiv sind für das Therapieansprechen [4]. Eine prospektive Testung dieser wichtigen Resultate und die daraus möglicherweise verbundene Einschränkung der Indikation sind jedoch nach der breiten Zulassung eines Medikaments schwierig. Nicht zuletzt fehlt häufig auch das Interesse der Firmen, solche Studien durchzuführen.

Nach der Einführung der monoklonalen Antikörper als Musterbeispiel der «targeted therapy» geht es nun darum die «Target-Patientenpopulation» zu charakterisieren. Nur so können wir diese sehr wirksamen Moleküle in Zukunft optimal einsetzen und auch finanzieren.

Korrespondenz:
Prof. Dr. Adrian F. Ochsenbein
Klinik und Poliklinik
für Medizinische Onkologie
Inselspital
Universität Bern
CH-3010 Bern
adrian.ochsenbein@insel.ch

Literatur

- 1 Ehrlich P. The Collected Papers of Paul Ehrlich, Vol II (Himmelweite, I.F., Marquardt, M., Dale, H., Eds), London: Pergamon Press, 1957. p. 550–7.
- 2 Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colon Cancer, N Engl J Med. 2004;350:2335–42.
- 3 Sandler A., Gray R., Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer, N Engl J Med. 2006;355:2542–50.

- 4 Zhang W, Gordon M, Schultheis AM, et al. FCGR2A and FCGR3A Polymorphisms associated with clinical outcome of epidermal growth factor receptor-expressing metastatic colorectal cancer patients treated with single-agent cetuximab. J Clin Oncol. 2007;25:3712–18.