Monoklonale Antikörpertherapie in der Onkologie

Simone A. Farese, Adrian F. Ochsenbein
Medizinische Onkologie, Inselspital, Bern

Quintessenz

- Die Therapie mit monoklonalen Antikörpern als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie ist bei vielen Tumorentitäten heute Standard.
- Kombinationschemotherapien mit Rituximab verbessern das Überleben sowohl bei aggressiven als auch bei einzelnen indolenten Lymphomen. Aufgrund der guten Verträglichkeit kann in palliativen Situationen wie beim follikulären Lymphom Mabthera® als Erhaltungstherapie eingesetzt werden.
- Als Meilenstein in der Behandlung von Brustkrebs kann die Einführung von Trastuzumab bei HER-2neu positiven Mammakarzinomen gelten. Besonders wichtig ist der Einsatz in der adjuvanten Situation, in der Trastuzumab das Rückfallrisiko deutlich senken kann und deshalb mehr Patientinnnen vom Brustkrebs geheilt werden können.
- Antikörper wie Cetuximab (anti-EGFR) und Bevacizumab (anti-VEGF) hemmen zentrale Signaltransduktionswege, welche in der Tumorenstehung verschiedener Karzinome von Bedeutung sind. Entsprechend ist Cetuximab und vor allem Bevacizumab auch bei verschiedenen Tumorentitäten wirksam. Aktuell ist die Wirksamkeit von Bevacizumab in randomisierten Phase III Studien für das Kolorektale Karzinom, Bronchuskarzinom, Nierenzellkarzinom und Mammakarzinom gesichert. Es ist jedoch zu erwarten, dass aufgrund aktueller Studien die Indikation in den nächsten Jahren breiter wird.
- Die immer breiter werdenden Indikationen sind verbunden mit einer Steigerung der Therapiekosten, da die durchschnittlichen Kosten für einen monoklonalen Antikörper zwischen rund 4000–8000 Franken pro Monat liegen.
- Neben den allergischen Nebenwirkungen bei der Verabreichung haben die monoklonalen Antikörper aufgrund der Expression und Funktion ihres Zielantigens ganz typische Nebenwirkungen, die auch der praktizierende Hausarzt in der Praxis erkennen sollte (Tab. 2).

Summary

Monoclonal antibody therapy in oncology

- *Monoclonal antibodies, either as monotherapy or in combination with chemotherapy, have become standard in the treatment of many different tumours.*
- *A highlight is the introduction of rituximab in the treatment of CD20⁺ high-grade and low-grade lymphoma. Rituximab is usually well tolerated and can therefore be used as maintenance therapy, e.g. in follicular lymphoma.*
- *Another milestone is the use of trastuzumab in the treatment of HER-2/neu⁺ breast cancer. Of special importance is the recent finding that trastuzumab, in combination with or after chemotherapy in the adjuvant setting, improves disease-free and overall survival and thus increases the cure rate of local or locally advanced breast cancer.*

Einführung

Initial wurden monoklonale Antikörper in der Onkologie vor allem zur Therapie von Lymphomen und Leukämien eingesetzt. Zunehmend gewinnt die Therapie bei soliden Tumoren – insbesondere als Verabreichung in Kombination mit etablierten Chemotherapien – an Bedeutung. Dabei werden mit Kombinationstherapien im Vergleich zur Monotherapie mit Chemotherapie oder Antikörpertherapie alleine höhere Ansprechraten, ein verlängertes Intervall bis zur Krankheitsprogression und in gewissen Situationen ein verlängertes Überleben erzielt.
Ziel dieses Artikels ist die Vermittlung einer Übersicht über den klinischen Einsatz, Wirkung und Nebenwirkungen der häufigsten momentan in der Onkologie eingesetzten Antikörper. Die vorliegende Arbeit beschränkt sich auf aktuell in der Schweiz zugelassene und/oder häufig verwendete Antikörper. Dies sind aktuell sieben monoklonale Antikörper mit zum Teil Anwendungen bei verschiedenen Tumorentitäten (Tab. 1)

Hintergrund

Der therapeutische Effekt eines monoklonalen Antikörpers wird bestimmt durch dessen Spezifität, Affinität und Immunogenizität (siehe auch Artikel «Monoklonale Antikörper als therapeutische Substanzen», Schweiz Med Forum Nr. 8/2008). Bei Immunkonjugaten (konjugierte Antikörper) sind darüber hinaus das gewählte Toxin oder das gewählte Radionuklid und dessen Strahlenqualitäten und Bindungsstabilität entscheidend. Damit ein Antikörper überhaupt sein Ziel-Antigen erreichen kann sind die Lokalisation und Expression des Antigens wichtig. Die Wirksamkeit eines zytotoxischen Antikörpers wird zusätzlich durch Charakteristika des Tumors wie Proliferationsrate, Tumorvolumen, regionale Blutversorgung sowie Zugänglichkeit (z.B. intratumoraler Druck) bestimmt. Dabei bieten hämatologische und lymphatische Kompartimente besonders günstige Voraussetzungen aufgrund des erniedrigten interstitiellen Druckes und der besseren intra- und extravasalen Zugänglichkeit.

CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 155 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

- *Other monoclonal antibodies interfere with central signalling pathways that are important for tumourgenesis of different cancers, and hence antibodies such as cetuximab (anti-EGFR) and bevacizumab (anti-VEGF) are efficacious in various cancer types. Randomised trials currently support the use of bevacizumab in addition to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer, renal carcinoma, breast cancer and non-small-cell lung cancer. Ongoing trials in other cancer types are expected to widen the indication for bevacizumab and probably also for cetuximab.*
- *Expansion of the indications for monoclonal antibodies will definitely result in higher costs, since the addition of most monoclonal antibodies to standard therapy currently increases monthly treatment costs by CHF 4000–8000.*
- *The monoclonal antibodies in present use still have murine amino acid sequences that may be recognised by the patient's immune system and trigger allergic reactions during and after infusion. In addition, all monoclonal antibodies will cause characteristic side effects that can be explained by the expression pattern and function of the target antigen (Table 2).*

CD20

CD20 ist ein Membran-gebundenes Phosphoprotein, welches auf der Oberfläche von normalen und malignen Prä-B und reifen B-Lymphozyten in hoher Dichte exprimiert wird. CD20 wird jedoch nicht auf reifen Antikörper-produzierenden Plasmazellen gefunden. CD20 spielt eine Rolle bei der B-Zellaktivierung, Proliferation und Differenzierung. Entsprechend ihrer Ursprungszelle exprimieren mehr als 90% der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome CD20.

Rituximab (Mabthera®) ist ein gegen CD20 gerichteter chimärer unkonjugierter monoklonaler Antikörper, welcher in der Therapie von indolenten und aggressiven Lymphomen eine wichtige Rolle spielt. Bei follikulären Lymphomen ist Rituximab sowohl in der Erstlinien-Therapie als auch im Rezidiv wirksam. Bei unbehandelten Patienten mit follikulärem Lymphom werden Ansprechraten von 70% beobachtet, davon 30% komplette Remissionen. Bei vorbehandelten Patienten werden Ansprechraten von 50% beschrieben mit Remissionsdauer von bis zu zwölf Monaten [1].

In Kombination mit Zytostatika sind synergistische Effekte dokumentiert und in vielen Studien konnte sowohl das Ansprechen als auch die Remissionsdauer wesentlich verbessert werden durch die kombinierte Chemoimmuntherapie mit Rituximab. Da es sich beim follikulären Lymphom um eine nicht heilbare Krankheit handelt, ist die Frage der Erhaltungstherapie zur Verlängerung des krankheitsfreien Intervalles von besonderem klinischen Interesse. Mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Rituximab alle zwei bis drei Monate über ein bis zwei Jahre die Remissionsdauer sowie das Gesamtüberleben signifikant verlängert [2]. Der Stellenwert einer längeren Erhaltungstherapie (bis zu fünf Jahre) wird zur Zeit durch eine Studie der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) untersucht.

Bei aggressiven Lymphomen liess sich erstmals seit der Einführung der Chemotherapiekombination CHOP (Endoxan, Adriblastin, Vincristin und Prednison) 1972 durch Kombination mit Rituximab das Gesamtüberleben verbessern. Die 2002 im «New England Journal of Medicine» publizierten Daten der französischen GELA-Gruppe [3] waren ein Meilenstein in der Lymphombehandlung und zeigten einerseits eine signifikant bessere Ansprechrate mit der Kombinationstherapie Rituximab-CHOP versus CHOP alleine (76% vs. 63%), andererseits nach zwei Jahren ein signifikant besseres krankheitsfreies Intervall sowie ein verbessertes Gesamtüberleben (70% vs. 57%). Die aktuellen Follow-up-Daten nach sieben Jahren bestätigen den Vorteil durch die Kombinationstherapie.

Bei nichtfollikulären niedrig-malignen Lymphomen sowie bei der chronisch lymphatischen Leuk-

Tabelle 1. Übersicht über die in der Onkologie eingesetzten und aktuell in der Schweiz zugelassenen Antikörper.

Antikörper	Target	Expression	Hauptindikation
Rituximab (Mabthera®)	CD20	B-Lymphozyten	Non-Hodgkin-Lymphom
Yttrium-90 Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®)			
Trastuzumab (Herceptin®)	HER-2 neu	Diverse Gewebe, u.a. Myokard	Mammakarzinom
Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®)[2]	CD33	Unreife Zellen der myeloischen Reihe	Akute myeloische Leukämie
Alemtuzumab (MabCampath®)	CD52	B- und T-Lymphozyten	Chronisch lymphatische Leukämie
Cetuximab (Erbitux®)	EGFR-1	Diverse Gewebe, u.a. Haut	Kolonkarzinom HNO-Tumoren
Bevacizumab (Avastin®)	VEGF	Endothelzellen	Kolonkarzinom Nierenzellkarzinom[1] Mammakarzinom[1] Nicht-kleinzelliges Bronchuskarzinom[1]

[1] Für diese Indikationen gibt es positive Daten von randomisierten Phase-III-Studien, das Medikament ist jedoch aktuell noch nicht für diese Indikation registriert.
[2] In der Schweiz nicht zugelassen.

ämie ist die Ansprechrate auf eine Rituximab-Monotherapie bedeutend schlechter. Möglicherweise ist dies auf die weniger starke Expression von CD20 auf den reifen lymphatischen CLL-Zellen zurückzuführen. Beim Mantelzell-Lymphom wird durch die Kombination von Rituximab mit einer Chemotherapie (CHOP) eine höhere Ansprechrate erzielt, ein verlängertes Überleben konnte bis anhin jedoch nicht dokumentiert werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen der Therapie mit Rituximab sind infusionsbedingte Reaktionen wie Fieber und Schüttelfrost (Tab. 2). Meist handelt es sich dabei um selbstlimitierende Reaktionen, welche auf den Unterbruch der Infusion oder auf die Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit sowie Supportiv-Massnahmen wie Steroide, Antihistaminika und Paracetamol prompt bessern. Schwerwiegende Reaktionen mit Bronchospasmus, Hypotension und Angioödem treten in rund 2% der Fälle auf, meist bei der Erstinfusion. Bei Patienten mit hohen Leukozytenzahlen kann ein Zytokin-Release-Syndrom mit Fieber und Schüttelfrost – möglicherweise bedingt durch die initiale Agglutination der Lymphomzellen in Leber, Milz und Lunge – auftreten. Gelegentlich werden Angst, Agitiertheit, kardiale Arrhythmien, Dyspnoe sowie Muskelschmerzen beschrieben. Aufgrund dieser allergischen Nebenwirkungen wird vor der Infusion prophylaktisch Paracetamol und ein Antihistaminikum verabreicht. Bei der Erstinfusion wird der Patient meist stationär überwacht und die Infusionsgeschwindigkeit von Rituximab wird langsam gesteigert. Bei fehlenden Hinweisen auf allergische Komplikationen werden die Folgeinfusionen schneller und ambulant verabreicht.

Obschon es bei der Therapie mit Rituximab zu einer Depletion der B-Zellen (maligne und gesunde) kommt, wird die Therapie insgesamt gut toleriert und es lässt sich eine lediglich geringe Zunahme an klinisch erfassbaren Infekten auch während der Langzeittherapie beobachten.

Bei *Tositumomab* und *Ibritumomab* handelt es sich ebenfalls um gegen CD20 gerichtete Antikörper, welche mit Radioisotopen konjugiert sind. Damit ist eine gezielte Bestrahlung von Tumorzellen möglich (Radioimmun-Therapie). Dabei vermag

Tabelle 2. Häufigste/wichtigste Nebenwirkungen.

Antikörper	Nebenwirkungen	Prophylaxe	Therapie
Rituximab (Mabthera®)	Fieber, Schüttelfrost, Hypotension, Hypertension, Dyspnoe	Paracetamol 1 g p.o. Clemastin 2 mg i.v. Verabreichung der 1. Infusion unter stationären Bedingungen	Pausieren der Infusion, Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit
Trastuzumab (Herceptin®)	Fieber, Schüttelfrost, Kardiotoxizität	Eventuell Paracetamol 1 g p.o. Keine gleichzeitige Verabreichung von Anthrazyklinen Echokardiographie als Ausgangsbefund und im Verlauf	Pausieren der Infusion, Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit ACE-Hemmer und/oder Betablocker
Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®)	Fieber, Schüttelfrost, Hypotension, Dyspnoe	Paracetamol 1 g p.o. Clemastin 4 mg i.v. Methylprednisolon 125 mg i.v.	Pausieren der Infusion, Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit
Alemtuzumab (MabCampath®)	Fieber, Nausea, Urtikaria, Hypotonie Infekte	Paracetamol 1 g p.o. Clemastin 4 mg i.v. Methylprednisolon 125 mg i.v. Trimethoprim/Sulphamethoxazole 2x tgl 3x Wöchentlich[1] Famciclovir 250 mg 2x tgl.[1]	Pausieren der Infusion, Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit Resistenzgerechte anti-mikrobielle Therapie
Cetuximab (Erbitux®)	Hypotension, Urtikaria Störung der Haut/ Unterhautgewebe	Clemastin 2 mg i.v. Dusch-/Badeöle Rückfettende Substanzen	Pausieren der Infusion, Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit Akneiformes Exanthem: Je nach Schweregrad lokale Verabreichung von Metronidazol- oder Erythrmoycin-haltigen Präparaten; Kurzfristiger Einsatz von topischen Steroiden; Orale Tetrazykline; Sistieren der Therapie nur bei Toxizität ab Grad III[2] Pruritus: Antihistaminika
Bevacizumab (Avastin®)	Arterielle Hypertonie Proteinurie Epistaxis, Blutungsneigung Thromboembolische Ereignisse	Messung der Proteinurie als Ausgangswert und im Verlauf Vorsicht bei Verabreichung bei oraler Antikoagulation/ perioperativ Therapie pausieren	Einsatz von Antihypertensiva Sistieren bei Proteinurie Grad IV[3] Sistieren bei arteriellen Thromboembolien

[1] Die Prophylaxe sollte während der Therapie eingeleitet und nach Abschluss der Behandlung mit MabCampath bis zum Erreichen eines $CD4^+$-Werts von mindestens 200 Zellen/µl fortgesetzt werden. Wenn keine Möglichkeit besteht, die $CD4^+$-Werte zu bestimmen, sollte die Infektionsprophylaxe vier Monate lang fortgesetzt werden. Bei Auftreten einer opportunistischen Infektion während der Behandlung ist es nicht notwendig, MabCampath abzusetzen.
[2] Skin rash einhergehend mit Schmerz, Entstellung und Ulzeration.
[3] Nephrotisches Syndrom.

das an den rein murinen monoklonalen Antikörper Ibritumomab gebundene Yttrium-90 (Ibritumomab Tiuxetan, Zevalin®) als Beta-Strahler mit einer Halbwertszeit von 64 Stunden im Vergleich zum nichtkonjugierten Antikörper bei Patienten mit CD20 positivem Lymphom höhere Ansprechraten zu erzielen (80 vs. 56%). Eine parallele Entwicklung ist die Kopplung von Jod 131 an den Murinen Anti-CD20-Antikörper Tositumomab (131-I-Tositumomab, Bexxar®). Das Ansprechen ist ähnlich wie bei Zevalin®. Nachteilig sind die längere Halbwertszeit des Jod-Strahlers von acht Tagen sowie seine Eigenschaften als Gamma-Strahler mit geringerer lokaler Dosisdichte. Kaminski et al. [4] zeigten für die Therapie mit Bexxar® bei Patienten mit unbehandeltem follikulärem Lymphom ein Ansprechen in bis zu 95% der Fälle. Zevalin® kann ambulant verabreicht werden, da der hohe Anteil des an den Antikörper gebundenen Radionuklids dazu führt, dass die Substanz kaum via Urin ausgeschieden wird. Im Gegensatz dazu muss eine Therapie mit Bexxar® (welche in der Schweiz nicht zugelassen ist) aufgrund der längeren Halbwertszeit stationär stattfinden.
Durch die Eindringtiefe des Beta-Strahlers Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) werden auch Antigen-negative Tumorzellen, welche sich in der Nähe des an den Tumor gebundenen Antikörpers befinden, beeinflusst. Dies kann bei heterogenen Tumoren oder grossen Tumorvolumina mit schlechter Vaskularisation von Vorteil sein. Gleichzeitig werden natürlich auch umliegende nichtmaligne Zellen bestrahlt. Die Hauptnebenwirkung ist deshalb die Myelotoxizität. Aus diesem Grunde ist die Therapie eines $CD20^+$-Lymphoms mit >25% Knochenmarksinfiltration kontraindiziert.

HER-2/neu / EGFR-2

HER-2/neu-Antigen ist ein Transmembran-Rezeptor für Wachstumsfaktoren und wird auf verschiedenen Geweben, beispielsweise auf dem Myokard, exprimiert. 25–35% aller Mammakarzinome zeigen eine HER-2/neu-Überexpression. Dies ist mit einem aggressiven Tumorwachstum und einer ungünstigen Prognose verbunden.
Trastuzumab (Herceptin®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der einerseits die Signaltransduktion zum Nukleus blockiert und so zu einer Hemmung der Genaktivierung führt und andererseits zu einer Downregulation des HER-2-Rezeptors führt.
Voraussetzung für den klinischen Einsatz von Herceptin ist der immunhistochemische Nachweis einer hohen Expression vom HER-2/neu auf Tumorzellen (Grad III). Bei intermediärer Expression (Grad II in der Immunhistochmie) wird zusätzlich eine FISH-Analyse zum Nachweis einer Genamplifikation verlangt. Der HER-2/neu-Status bei Mammakarzinomen hat deshalb wie oben erwähnt eine prognostische Bedeutung. Andererseits ist die Überexpression prädiktiv für das Ansprechen auf eine Therapie mit Herceptin®.
Die Wirksamkeit sowohl als Monotherapie als auch im Einsatz in Kombination mit Zytostatika wie Vinorelbin (Navelbine®), Paclitaxel (Taxol®) und Docetaxel (Taxotere®) beim metastasierten Mammakarzinom wurde in mehreren Phase-III-Studien belegt.
In Kombination mit den genannten Chemotherapien erzeugt Herceptin® höhere Ansprechraten als die alleinige Chemotherapie und induziert z.T. dauerhafte Remissionen. Die Kombinationstherapie ist der alleinigen Chemotherapie und der Monotherapie mit Herceptin® klar überlegen [5]. Vier grosse Studien haben den Einsatz von Herceptin® in der adjuvanten Situation beim Mammakarzinom untersucht (NSABP 31, NCCTG- N 9831, BCIRG 006, HERA). Diese ergaben bereits nach einem kurzen Follow-up von zwei Jahren eine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Intervalles und im weiteren des Gesamtüberlebens. Die Zulassung von Herceptin® als adjuvante Therapie während eines Jahres erfolgte aufgrund der Zwischenergebnisse der HERA-Studie [6].
Als akute Nebenwirkungen von Herceptin® sind infusionsbedingte Reaktionen wie Fieber und Schüttelfrost möglich (Tab. 2). Da der HER2/neu-Rezeptor auch auf Myokardiozyten exprimiert wird, ist eine wichtige Nebenwirkung der Therapie die potentielle Kardiotoxizität. Die Inzidenz unter Herceptin®-Monotherapie eine Herzinsuffizienz zu entwickeln liegt bei rund 1,4%. Eine symptomatische oder asymptomatische kardiale Dysfunktion tritt in 13% in Kombination mit Paclitaxel (Taxol®), jedoch in bis zu 27% in der Kombination mit Anthrazyklinen auf. Die Kombination der kardiotoxischen Anthrazykline mit Herceptin® ist deshalb kontraindiziert. Die Herceptin®-induzierte Kardiotoxizität ist jedoch nach Absetzen des Medikamentes meist reversibel.

CD33

CD33 wird auf der Oberfläche von leukämischen Blasten und unreifen normalen Zellen der myeloischen Reihe exprimiert. Die Funktion von CD33 ist unbekannt.
Gemtuzumab Ozogamizin (Mylotarg®) ist ein rekombinanter, humanisierter Antikörper, der mit einem Zytostatikum (Calicheamicin) konjugiert ist und so zur Zerstörung der CD33-positiven Zellen führt.
Gemtuzumab wird zur Behandlung der rezidivierten akuten myeloischen Leukämie eingesetzt. Dabei wird in 30% der Fälle eine komplette Remission erreicht.
Da auch gesunde hämatopoietische Stammzellen CD33 exprimieren, tritt unter Therapie eine schwere Myelosuppression auf (Tab. 2). In 15% der Fälle werden erhöhte Leberwerte beobachtet und das Auftreten einer VOD (veno-occlusive disease der Leber) wurde beschrieben. Wie bei allen rekombinanten Antikörpern können infusionsbedingte Nebenwirkungen wie Fieber, Schüttelfrost, Hypotension und Arthralgien auftreten.

Da der Antikörper in der Schweiz nicht zugelassen ist, braucht es vor der Therapie entsprechend eine Kostengutsprache von der Krankenkasse und eine Billigung von Swissmedic.

CD52

CD52 wird sowohl auf T- wie auch auf B-Lymphozyten exprimiert. Eine besonders hohe Expressionsdichte findet sich auf reifen Zellen der chronisch lymphatischen Leukämie. Die Funktion von CD52 ist unbekannt.
Alemtuzumab (Mabcampath®) ist ein monoklonaler humanisierter Antikörper gegen CD52. Nach Bindung an CD52 wird sowohl eine Komplement-vermittelte als auch eine Zell-vermittelte zytotoxische Reaktion ausgelöst.
Alemtuzumab ist zur Therapie der rezidivierten und Fludarabin-vorbehandelten chronisch lymphatischen Leukämie zugelassen. In der Zulassungsstudie [8] wurden in 33% der Fälle Remissionen beobachtet. Weitere Arbeiten zeigten ein Intervall bis zur Tumorprogression von bis zu 9,5 Monaten. Alemtuzumab ist auch wirksam bei der seltenen T-Prolymphozyten-Leukämie sowie bei kutanen T-Zell-Lymphomen wie der Mykosis fungoides. Der Einsatz von Alemtuzumab in Kombination mit Chemotherapie bei peripheren T-Zell-Lymphomen wird zur Zeit im Rahmen von Studien geprüft.
Als Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen, Fieber, Urtikaria sowie psychiatrische Störungen und eine Knochenmarkssuppression mit einer Lymphopenie und damit assoziiertem erhöhtem Risiko für opportunistische Infekte zu erwähnen (Tab. 2). Die Depletion der $CD4^+$-T-Zellen kann Monate andauern, was insbesondere zu einem erhöhten Risiko für eine Reaktivierung von CMV führt. Weiterhin besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen durch Pneumocystis irovecii, Herpesviren sowie Aspergillen. Aus diesem Grund ist eine engmaschige Kontrolle der Patienten sowie der Einsatz von prophylaktischen antiinfektiösen Therapien durchzuführen (dreimal wöchentlich Trimethoprin/Sulphamethoxazol sowie ein Medikament gegen Herpesviren, beispielsweise Famciclovir 250 mg zweimal täglich).

EGFR-1

EGFR-1 gehört zur Familie der HER-Wachstumsfaktor-Rezeptoren. Der Rezeptor wird auf verschiedenen Geweben, beispielsweise auf der Haut und auf Schleimhäuten, exprimiert und spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation von Wachstum und Differenzierung. Viele epitheliale Tumoren zeigen eine verstärkte EGFR-Signalwirkung, welche teilweise für das Tumorwachstum verantwortlich ist.
Bei Cetuximab (Erbitux®) handelt es sich um einen chimären monoklonalen Antikörper gegen den extrazellulären Teil des EGFR-Rezeptors. Eine vergleichsweise hohe EGFR-Expression zeigen Tumoren im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, Kolorektalkarzinome sowie nichtkleinzellige Bronchuskarzinome.
Als Monotherapie ist Cetuximab beschränkt wirksam mit Ansprechraten beim metastasierten und vorbehandelten Kolonkarzinom von etwa 10%. Die Kombination mit Irinotecan-haltigen Chemotherapien ist wirksamer: Bei Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom konnten Ansprechraten von über 20% erreicht werden [7]. Die Kombination Irinotecan/Cetuximab ist zum Teil auch wirksam nach Versagen einer alleinigen Irinotecan-Therapie.
Kürzlich wurde gezeigt, dass die Therapie mit Cetuximab die Wirkung der Radiotherapie bei lokal-fortgeschrittenen Hals-Nasen-Ohren-Tumoren verbessert. Das mediane Überleben wurde von 29 auf 49 Monate verlängert [8].
Als wichtige Nebenwirkung sind akneiforme Hautveränderungen (Abb. 1), Durchfall und Asthenie zu erwähnen (Tab. 2). Die Haut- und Schleimhauttoxizität ist gut durch die hohe EGFR-Expression in diesen Geweben erklärbar. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Ausprägung der Hauttoxizität mit den Therapieergebnissen korreliert.
Weitere EGF-inhibierende monoklonale Antikörper (ABX-EGF, Panitumumab) sind vollständig humanisiert. Die Wirksamkeit dieser Antikörper in der Erstlinientherapie beim metastasierten Kolonkarzinom ist Gegenstand aktueller randomisierter Phase-III-Studien.

VEGF

VEGFR-1 und -2 sind ebenfalls transmembranöse Tyrosinkinase-Rezeptoren und werden insbesondere auf der Oberfläche von Endothelzellen exprimiert. VEGF bindet mit hoher Affinität VEGFR-1/2/3. VEGF ist ein wichtiger Faktor in der Tumorangiogenese. Bei Bevacizumab (Avastin®) handelt es sich um einen rekombinanten humanisierten monoklonalen Antikörper, welcher VEGF neutralisiert. Dies führt zur Hemmung der Neubildung von Blutgefässen. Zudem haben verschiedene präklinische Studien gezeigt, dass nebst dem

Abbildung 1
Akneiformes Exanthem nach Therapie mit Cetuximab.

direkt antiangiogenetischen Effekt eine zusätzliche Wirkung via verbesserte lokale Abgabe der Chemotherapeutika durch Schädigung der Tumor-Vaskularisation und via Reduktion des erhöhten interstitiellen Druckes im Tumorgewebe besteht. Die erste Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit der Angiogenesehemmung beim kolorektalen Karzinom bewies, wurde 2004 vor Hurwitz et al. publiziert [9]. Dabei wurde an über 800 Patienten gezeigt, dass Bevacizumab (5 mg/kg alle 14 Tage) zusätzlich zur Chemotherapie (Irinotecan/5-Fluorouracil/Leucovorin) bei Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom zu einer signifikanten Verbesserung der Ansprechraten (44,8 versus 34,8%, p = 0,004), des krankheitsfreien Intervalles und des Überlebens führte (10,6 vs. 6,2 Monate, p <0,001 und 20,3 vs. 15,6 Monate, p <0,001). Es folgten weitere Studien mit anderen Chemotherapie-Kombinationen beim Kolonkarzinom, beispielsweise FOLFOX (Oxaliplatin, Leukovorin, 5-Fluorouracil) in Kombination mit Avastin®. Zusammenfassend zeigten alle Phase-III-Studien beim metastasierten Kolorektalkarzinom, dass Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie zu verbesserten Ansprechraten und einem verlängerten krankheitsfreien Überleben führten.

Die Angioneogenese ist ein zentraler Schritt bei der Tumorprogession der meisten soliden Tumoren. Entsprechend scheint die Therapie mit Bevacizumab bei verschiedenen Karzinomtypen wirksam zu sein. Beim nichtkleinzelligen Bronchuskarzinom im metastasierten Stadium verlängert Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie die mittlere Überlebensdauer um rund zwei Monate [10]. Wegen erhöhtem Blutungsrisiko wurden Patienten mit Plattenepithelkarzinomen oder Hirnmetastasen von der Studie ausgeschlossen. In dieser Indikation steht Bevacizumab in der Schweiz kurz vor der Zulassung. Eine aktuelle Studie der SAKK prüft zudem zur Zeit die Wirkung von Bevacizumab in Kombination mit dem Tyrosinkinase Inhibitor Erlotinib (Tarceva®) als Erstlinien-Therapie beim metastasierten nichtkleinzelligen Bronchuskarzinom.

Eine kürzlich präsentierte randomisierte Studie bewies zudem die Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha beim metastasierten hellzelligen Nierenzellkarzinom. Der Einsatz von Bevacizumab wird zudem beim Mammakarzinom, beim Prostatakarzinom und bei weiteren Tumoren inklusive Multiples Myelom geprüft. Bevacizumab scheint auch bei seltenen und bis anhin nur schwierig zu therapierenden Tumoren wie bei Glioblastomen wirksam zu sein. Beim rezidivierten Glioblastom (Grad IV nach WHO) sowie Gliom (Grad III) nach Versagen von ein bis zwei Chemotherapielinien zeigte die Kombination von Bevacizumab mit Irinotecan in einer Phase-II-Studie ein Ansprechen bei 63% der Patienten. Nach sechs Monaten waren 30% der Patienten mit Glioblastom und 56% der Patienten mit Grad-III-Gliomen progressionsfrei [11].

Als häufigste Nebenwirkungen werden eine arterielle Hypertonie, eine Proteinurie, eine vermehrte Blutungsneigung sowie Wundheilungsstörungen und thromboembolische Ereignisse beschrieben (Tab. 2). Ebenfalls besteht ein leicht erhöhtes Risiko für gastrointestinale Perforationen. Beim RPLS (reversible posterior enzephalopathie-Syndrom) handelt es sich um eine sehr seltene Nebenwirkung mit Kopfschmerzen, Lethargie und Blindheit oder anderen visuellen und neurologischen Ausfällen.

Aufgrund des erwähnten leicht erhöhten Risikos für Wundheilungsstörungen wird empfohlen, grössere elektive chirurgische Eingriffe rund einen Monat nach der letzten Bevacizumab-Verabreichung zu planen.

Korrespondenz:
Dr. med. Simone A. Farese
Assistenzärztin Medizinische Onkologie
Inselspital
CH-3010 Bern
simone.farese@insel.ch

Literatur

1 David G. Maloney, Antonio J. Grillo-López, Christine A. White, David Bodkin, Russell J. Schilder, James A. Neidhart, 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.
2 Michele Ghielmini, Shu-Fang Hsu Schmitz, Sergio B. Cogliatti, Gabriella Pichert, Jörg Hummerjohann, Ursula Waltzer, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. Blood. 2004;103:4416–23.
3 Bertrand Coiffier, Eric Lepage, Josette Brière, Raoul Herbrecht, Hervé Tilly, Reda Bouabdallah, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2002;346:235–42.
4 Mark S. Kaminski, Melissa Tuck, Judith Estes, Arne Kolstad, Charles W. Ross, Kenneth Zasadny, et al. I-Tositumomab Therapy as Initial Treatment for Follicular Lymphoma. N Engl J Med. Vol. 352, February 2005.
5 Dennis J. Slamon, Brian Leyland-Jones, Steven Shak, Hank Fuchs, Virginia Paton, Alex Bajamonde, 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.
6 Martine J. Piccart-Gebhart, Marion Procter, Brian Leyland-Jones, Aron Goldhirsch, Michael Untch, Ian Smith, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2005;353:1659–72.
7 David Cunningham, Yves Humblet, Salvatore Siena, David Khayat, Harry Bleiberg, Armando Santoro, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2004; 351:337–45.
8 James A. Bonner, Paul M. Harari, Jordi Giralt, Nozar Azarnia, Dong M. Shin, Roger B. Cohen, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2006;354:567–78.
9 Herbert Hurwitz, Louis Fehrenbacher, William Novotny, Thomas Cartwright, John Hainsworth, William Heim, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2004;350: 2335–42.
10 Alan Sandler, Robert Gray, Michael C. Perry, Julie Brahmer, Joan H. Schiller, Afshin Dowlati, et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2006;355:2542–50.
11 James J. Vredenburgh, Annick Desjardins, James E. Herndon, Jeanette M. Dowell, David A. Reardon, et al. Phase II Trial aof Bevacizumab and Irinotecan in Recurrent Malignant Glioma. Clin Cancer Res. 2007;13(4):1253–59.