



Monoklonale Antikörper

Für die Entwicklung der Methode zur Herstellung monoklonaler Antikörper erhielten 1984 Georges J.F. Köhler und César Milstein den Nobelpreis für Medizin [1]. Den Nobelpreis erhielt im selben Jahr auch Niels K. Jerne für seine Theorien über den spezifischen Aufbau und die Steuerung des Immunsystems.

Wohl keiner von uns Klinikern dürfte zu diesem Zeitpunkt geahnt haben, wie wirksam sich der Einsatz spezifischer Antikörper gegen entscheidende Zielantigene bei ganz unterschiedlichen Erkrankungen erweisen würde. *DIE ZEIT* schrieb bereits am 26. Oktober 1984, die Nobelpreisträger lösten eine Revolution auf Raten aus. Die Schlüsselpublikation erschien knapp 10 Jahre früher in *Nature* [1]. Wir können in diesem Schwerpunkt keinen umfassenden Überblick zum Einsatz monoklonaler Antikörper geben, so werden pneumologische, neurologische oder dermatologische Indikationen kaum besprochen.

In den Anfängen der Antikörperforschung wurde das Antigen, gegen das ein monoklonaler Antikörper synthetisiert werden sollte, mit den klassischen Methoden der Biochemie – beispielsweise chromatographisch – aufgereinigt, anschließend wurde damit eine Maus immunisiert. Diese bildet polyklonale Antikörper, die unterschiedliche Aminosäuresequenzen des Proteins erkennen. Lymphozyten aus der Milz dieser Maus werden mit immortalisierten Plasmazytomzellen hybridisiert. Die Hybridzellen werden getrennt zur Vermehrung gebracht. Dann wird das Hybridom gesucht, das den gewünschten monoklonalen Antikörper synthetisiert; nach 30 Jahren „Geschichte“ der molekularen Biochemie und Immunologie.

Die technische Weiterentwicklung ist rasant. Im Beitrag von A.G. Beck-Sickinger, Leipzig, erfahren Sie mehr. Für die „gerichtete Evolution“ wurde im letzten Jahr der Nobelpreis verliehen. Kombinatorik erklärt die Vielfalt der möglichen Antikörper. Kombinatorische Möglichkeiten in der Molekularbiologie sind heute die Voraussetzung für die Herstellung von Antikörpern. Das Grundprinzip des Phagen-Displays wird beschrieben und wie mit dieser Methode der gewünschte monoklonale Antikörper generiert werden kann. Wie die Autorin schreibt: „Man hat also eine Möglichkeit geschaffen, um durch gerichtete Evolution hochaffine Antikörper zu erhalten.“

Die heute klinisch eingesetzten monoklonalen Antikörper wirken ganz unterschiedlich; einige sind gegen lösliche Faktoren gerichtet und sollen diese neutralisieren, andere wurden gegen Rezeptoren entwickelt und verhindern die durch den natürlichen Liganden induzierte Signalkaskade. Es ist aber auch klar geworden, dass die Bindung monoklonaler Antikörper an Oberflächenmoleküle der Zielzelle Immunzellen aktivieren kann [2, 3].

» Monoklonale Antikörper sind heute unverzichtbarer Bestandteil der Diagnostik

Monoklonale Antikörper sind auch unverzichtbar in der Diagnostik geworden. Details hierzu erfahren Sie im Beitrag von S. Förster u. A. Tannapfel, Bochum. Mit Blick auf die acht Schwerpunkte der Inneren Medizin dürfte in der Hämatologie und internistischen Onkologie die Therapie mit monoklonalen Antikörpern das vielfältigste Spektrum aufweisen. An dieser Stelle muss auch die personalisierte

Therapie genannt werden. Ziel ist es, die Therapie nur bei Patienten einzusetzen, deren Tumor das zu hemmende Antigen trägt, und so den Tumor spezifisch zu schädigen ohne gleichzeitige Schädigung des gesunden Gewebes (s. Beitrag von G. Zugmaier, Marburg, der auf die akute lymphatische Leukämie fokussiert). Leider wird das Ziel, gesundes Gewebe zu schonen, oft nicht erreicht, weil die Antikörper allein in der Regel keine gute Antitumorwirkung vermitteln können. Daher werden sie fast immer in Kombination mit klassischen Chemotherapeutika gegeben. Ein Beispiel hierfür ist die Kombination des gegen CD20 auf B-Lymphozyten gerichteten Antikörpers Rituximab mit der Chemotherapie CHOP; diese hat die Therapie der B-Zell-Neoplasien revolutioniert.

In der Rheumatologie haben monoklonale Antikörper ganz entscheidend den Verlauf der rheumatoiden Arthritis geändert. Schmerzhaftes, destruierendes Gelenkveränderungen sind die Ausnahme geworden; darauf geht U. Wagner aus Leipzig in seinem Beitrag ein. P. Dobsch, B. Michels, M. Müller-Schilling u. A. Kandulski, Regensburg, geben einen Überblick zum Einsatz von Antikörpern in der Gastroenterologie. Bezüglich chronisch-entzündlicher Erkrankungen des Darms gibt es viele Parallelen zur Rheumatologie. Ein aus pathogenetischer Sicht eindrucksvolles Beispiel ist die Hemmung der Migration bestimmter T-Lymphozyten in die Darmmukosa durch Antikörper gegen Integrine. Die Lymphozyten finden ihre „Heimat“ nicht mehr.

In **Tab. 1** wollen wir einen Überblick über den therapeutischen Einsatz von monoklonalen Antikörpern geben, auch um Ihre Neugier auf weitere Pub-

Tab. 1 Auswahl in der Medizin zur Therapie eingesetzter monoklonaler Antikörper

Name	Zielantigen; Wirkung	Indikation
Adalimumab	TNF- α ; Hemmung des Entzündungsmediators	Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) RA CED Psoriasis vom Plaquetyp Acne inversa
Avelumab	PD-L1; Aufhebung der Blockade der T-Zelle durch den Tumor	Immuncheckpoint-Inhibitor Merkel-Zell-Karzinom Magenkarzinom
Belimumab	BlyS; Hemmung von B-Lymphozyten und Plasmazellen	Systemischer Lupus erythematodes
Benralizumab	IL-5-Rezeptor eosinophiler Granulozyten; Hemmung von eosinophilen Granulozyten	Eosinophiles Asthma Hypereosinophiles Syndrom [4]
Bevacizumab	VEGF; Hemmung des Gefäßwachstums	mKRK NSCLC: metastasiert, lokal fortgeschritten, rezidiert Nierenzellkarzinom Ovarialkarzinom (fortgeschritten) Zervixkarzinom (therapierefraktär, metastasiert, rezidiert) „Off label“: feuchte Makuladegeneration
Blinatumomab	BiTE-Antikörper (zwei Antigene erkennende scFv): CD3-Rezeptor auf T-Zellen und Oberflächenprotein CD19 auf B-Zellen; Antikörper bildet Synapse zwischen T- und B-Zellen: Aktivierung von T-Lymphozyten, die B-Lymphozyten lysieren	ALL: Rezidivtherapie
Brentuximab Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	CD30; Hemmung von Hodgkin-Lymphozyten und anderen CD30-exprimierenden Lymphomen	Unter anderem Rückfall eines Hodgkin-Lymphoms
Burosumab	FGF23; FGF23-Spiegel bei der Erkrankung erhöht und für Symptomatik mit verantwortlich. Spiegel des Wachstumsfaktors werden durch den Antikörper gesenkt	X-chromosomale Hypophosphatämie
Caplacizumab	Bivalenter Einzeldomänenantikörper; hemmt Interaktion zwischen vWF und Thrombozyten. Bindet an die A1-Domäne des vWF	Erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
Certolizumab	TNF- α ; Hemmung dieses Entzündungsmediators	RA
Cetuximab	EGFR; Hemmung der Stimulation des Wachstums	mKRK (<i>Ki-Ras</i> -Gen nicht mutiert) Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich
Daratumumab	CD38-exprimierende Zellen, z. B. Plasmazellen, Monozyten; Zellwachstumshemmung	Multipl. Myelom (Zweitlinientherapie)
Dinutuximab	Gangliosid GD2 auf Oberfläche von Neuroblastomzellen; Zellwachstumshemmung	Hochrisikoneuroblastom
Dupilumab	α -Untereinheit des IL-4- und IL-13-Rezeptors; Entzündungshemmung	Neurodermitis Asthma
Eculizumab	Zwei Drittel der Fälle Aquaporinantikörper-positiv Terminaler Komplementinhibitor	Aquaporin-4-positive Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung [5]
Erenumab	CGRP-Rezeptor; Hemmung der Interaktion mit Ligand CGRP (dilatiert Gefäße)	Migräneprophylaxe
Galcanezumab Inotuzumab	Bindung an CGRP, nicht an den CGRP-Rezeptor; Hemmung der Dilatation von Gefäßen	Migräneprophylaxe
Golimimumab	TNF- α ; Entzündungshemmung	RA Morbus Bechterew Colitis ulcerosa Psoriasisarthritis

Tab. 1 (Fortsetzung)

Name	Zielantigen; Wirkung	Indikation
Inotuzumab	CD22; Konjugation mit Chemotherapeutikum Calicheamicin: zellspezifische Chemotherapie	ALL: Rezidivtherapie
Infliximab	TNF- α ; Entzündungshemmung	CED RA Morbus Bechterew Psoriasis/Psoriasisarthritis
Ipilimumab	CTLA-4; Schwächung der Hemmung der Immunreaktion durch CTLA-4	Immuncheckpoint-Inhibitor; Melanom
Nivolumab	PD-1 auf T-Lymphozyten; Hemmung der Interaktion mit den Liganden des Rezep- tors PD-L1 und PD-L2	Immuncheckpoint-Inhibitor; verschiedene onkologische Erkrankungen (zum Teil noch „off label“): Hodgkin-Lymphom, Melanom Nierenzellkarzinom NSCLC Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich Mikrosatelliteninstabiles mKRK Adenokarzinom des Magens und gastroösophagealen Übergangs Urothelkarzinom
Obinutuzumab	CD20 auf B-Lymphozyten; Zellwachstumshemmung	Therapieresistente CLL Follikuläres Lymphom
Panitumumab	EGFR; Zellwachstumshemmung	mKRK (s. unter Cetuximab)
Pembrolizumab	PD-1-Rezeptor; Hemmung der Blockade der T-Zelle durch PD-L, sezerniert vom Tumor	Immuncheckpoint-Inhibitor; unterschiedliche Malignome: Unter anderem metastasiertes malignes Melanom Morbus Hodgkin (rezidiert, therapierefraktär) Urothelkarzinom (lokal fortgeschritten, metastasiert) Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (rezidiert, metastasiert) Zervixkarzinom Großzelliges B-Zell-Lymphom (mediastinal)
Ramucirumab	VEGF-Rezeptor 2; Hemmung der Bindung von VEGF-A, -C und -D an den VEGF-Rezeptor	Fortgeschrittenes Magenkarzinom: keine gesicherte Lebensverlängerung [6] mKRK Fortgeschrittenes NSCLC
Reslizumab	IL-5; Hemmung von Wachstum, Differenzierung, Rekrutierung, Aktivierung, Überleben der eosinophilen Granulozyten	Eosinophiles Asthma (Zusatzbehandlung)
Rituximab	CD20 auf B-Lymphozyten; Hemmung des Zellwachstums	B-NHL, B-CLL; sowohl indolente als auch aggressive Formen in Kombination mit Chemotherapie, z. B. Rituximab/Bendamustin oder R-CHOP Transplantationsassoziiertes Lymphom ALL Autoimmunerkrankungen: RA Pemphigus Autoimmunpankreatitis
RPC4046	IL-13; Hemmung der Bindung an IL-13-Rezeptor	Eosinophile Ösophagitis (positive Phase-II-Studie; [7])
Secukinumab	IL-17A; Entzündungshemmung	Plaquesoriasis Psoriasisarthritis Morbus Bechterew
Teplizumab	Anti-CD3	Verzögerung des Auftretens eines Typ-1-Diabetes bei Risikopatienten (Verwandte von Patienten mit Typ-1-Diabetes; [8])
Tisotumab Vedotin	„Tissue factor“ (exprimiert auf zahlreichen unterschiedlichen soliden Tumoren)	Metastasiertes Ovarial-, Zervix-, Endometrium-, Blasen-, Prostata-, Ösophaguskarzinom und andere: Daten einer Phase-I-Studie vielversprechend [9]

Tab. 1 (Fortsetzung)

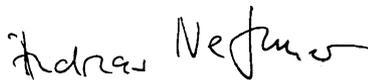
Name	Zielantigen; Wirkung	Indikation
Trastuzumab	HER2/neu; Zellwachstumshemmung	ERBB2-positives Mammakarzinom metastasiert, adjuvante Therapie ERBB2-positives Magenkarzinom metastasiert
UB-421	CD4; Blockade der Bindung von HIV an die CD4-positive Zelle	HIV-Infektion: Verhinderung der Reaktivierung nach Beendigung der antiretroviralen Therapie [10]
Ustekinumab	IL-12 und -23; Entzündungshemmung	Plauepsoriasis Psoriasisarthritis Morbus Crohn
Vedolizumab	Integrinantagonist ($\alpha 4\beta 7$ -Integrin auf T-Lymphozyten); Hemmung der Einwanderung („homeing“) von Lymphozyten in die intestinale Mukosa und Submukosa	CED

Endung „imab“: chimärer monoklonaler Antikörper (enthält Mausanteile); **Endung „umab“:** humanisierter monoklonaler Antikörper
ALL Akute lymphatische Leukämie; **BiTE** „bi-specific T-cell engagers“; **BLyS** „soluble human B lymphocyte stimulator“; **CD** „cluster of differentiation“/„cluster of designation“; **CED** chronisch-entzündliche Darmerkrankung; **CGRP** „calcitonin gene-related peptide“; **CLL** chronische lymphatische Leukämie; **CTLA-4** „cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“; **EGFR** „epidermal growth factor receptor“; **FGF23** „fibroblast growth factor 23“; **HER** „human epithelial growth factor receptor“; **HIV** „human immunodeficiency virus“; **IL** Interleukin; **mKRK** metastasiertes kolorektales Karzinom; **NHL** Non-Hodgkin-Lymphom; **PD-1** „programmed death protein 1“; **PD-L1** „programmed death ligand 1“; **PD-L2** „programmed death ligand 2“; **NSCLC** „non-small-cell lung cancer“ (nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom); **RA** rheumatoide Arthritis; **scFv** „single chain fragments of antibody variable regions“; **TNF- α** Tumor-Nekrose-Faktor α ; **VEGF** „vascular endothelial growth factor“; **vWF** von-Willebrand-Faktor

likationen zum Thema zu wecken. Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für Indikationen und Gegenanzeigen im Detail, weitere Indikationen inklusive Zulassungsstatus in Deutschland sowie Off-label-Anwendungen muss aus Platzgründen auf die Fachliteratur verwiesen werden. Viele der genannten monoklonalen Antikörper werden nur in Kombination mit weiteren Pharmaka, beispielsweise Chemotherapeutika oder Immunsuppressiva, eingesetzt. Einige der genannten monoklonalen Antikörper werden in den folgenden Beiträgen detaillierter beschrieben. In **Tab. 1** werden auch einige Studien aufgeführt, deren Ergebnisse 2019 publiziert wurden.



J. Mössner



A. Neubauer

Korrespondenzadresse



Prof. em. Dr. med. J. Mössner
 Ehemals Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Universitätsklinikum Leipzig, AöR
 Liebigstraße 36, 04103 Leipzig, Deutschland
 joachim.moessner@medizin.uni-leipzig.de



Prof. Dr. med. A. Neubauer
 Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Philipps-Universität Marburg
 Baldingerstr. 1, 35033 Marburg, Deutschland
 neubauer@staff.uni-marburg.de

Interessenkonflikt. J. Mössner und A. Neubauer haben von keiner der Firmen, die die genannten monoklonalen Antikörper herstellen, in den letzten 5 Jahren finanzielle Zuwendungen erhalten.

Literatur

- Köhler G, Milstein C (1975) Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256:495–497
- Liu S, Chen B, Burugu S et al (2017) Role of cytotoxic tumor-infiltrating lymphocytes in predicting outcomes in metastatic her2-positive breast cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2085>
- Perez EA, Ballman KV, Tenner KS, Thompson EA, Badve SS, Bailey H, Baehner FL (2016) Association of stromal tumor-infiltrating lymphocytes with recurrence-free survival in the N9831 adjuvant trial in patients with early-stage HER2-positive breast cancer. *JAMA Oncol* 2:56–64
- Kuang FL, Legrand F, Makiya M, Ware J, Wetzler L, Brown T, Magee T, Piligian B, Yoon P, Ellis JH, Sun X, Panch SR, Powers A, Alao H, Kumar S, Quezado M, Yan L, Lee N, Kolbeck R, Newbold P, Goldman M, Fay MP, Khoury P, Maric I, Klion AD (2019) Benralizumab for PDGFRA-negative hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 380:1336–1346
- Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, Nakashima I, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang K, Pace A, Fujita KP, Armstrong R, Wingerchuk DM (2019) Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med* 381:614–625
- Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, Lonardi S, Al-Batran SE, Van Cutsem E, Ilson DH, Alsina M, Chau I, Lacy J, Ducreux M, Mendez GA, Alavez AM, Takahari D, Mansoor W, Enzinger PC, Gorbounova V, Wainberg ZA, Hegewisch-Becker S, Ferry D, Lin J, Carlesi R, Das M, Shah MA, RAINFALL Study Group (2019) Ramucicromab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:420–435
- Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta S, Schoepfer AM, Straumann A, Safroneeva E, Grimm M, Smith H, Tompkins CA, Woo A, Peach R, Frohna P, Gujrathi S, Penenberg DN, Li C,

- Opiteck GJ, Olson A, Aranda R, Rothenberg ME, Dellon ES, HEROES Study Group. (2019) RPC4046, a monoclonal antibody against IL13, reduces Histologic and endoscopic activity in patients with eosinophilic esophagitis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 156:592–603
8. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Krischer JP, Linsley PS, Marks JB, Moore W, Moran A, Rodriguez H, Russell WE, Schatz D, Skyler JS, Tsalikian E, Wherrett DK, Ziegler AG, Greenbaum CJ, Diabetes TrialNet Study Group (2019) An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 381:603–613
9. de Bono JS, Concin N, Hong DS, Thistlethwaite FC, Machiels JP, Arkenau HT, Plummer R, Jones RH, Nielsen D, Windfeld K, Ghatta S, Slomovitz BM, Spicer JF, Yachnin J, Ang JE, Mau-Sørensen PM, Forster MD, Collins D, Dean E, Rangwala RA, Lassen U (2019) Tisotumab vedotin in patients with advanced or metastatic solid tumours (InnovaTV 201): a first-in-human, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 20:383–393
10. Wang CY, Wong WW, Tsai HC, Chen YH, Kuo BS, Lynn S, Blazkova J, Clarridge KE, Su HW, Lin CY, Tseng FC, Lai A, Yang FH, Lin CH, Tseng W, Lin HY, Finstad CL, Wong-Staal F, Hanson CV, Chun TW, Liao MJ (2019) Effect of anti-CD4 antibody UB-421 on HIV-1 rebound after treatment interruption. *N Engl J Med* 380:1535–1545



Innovationspreis für Interprofessionelle Projekte im Gesundheitswesen

Im Gesundheitswesen hakt es häufig noch bei der Zusammenarbeit der verschiedenen Berufe. Aber es gibt Vorzeigeprojekte – drei von ihnen wurden mit dem Springer Innovationspreis ausgezeichnet.

Um Konzepte zu fördern, welche die interprofessionelle Zusammenarbeit im Gesundheitswesen verbessern, hat der Springer Medizin Verlag dieses Jahr erstmalig den Innovationspreis für interprofessionelle Projekte im Gesundheitswesen ausgeschrieben. Unter 63 Einreichungen aus dem gesamten Bundesgebiet wählte die Jury drei Preisträger aus. Die Preisträger erhalten ein Medienpaket im Wert von 45 000 Euro, der Sieger bekommt zudem 5000 Euro.

Klinik, Forschung, Lehre – dieser akademische Dreiklang wird in Kliniken traditionell vom ärztlichen Dienst bestimmt. Anders am Uniklinikum Regensburg (UKR): „Die Pflege ist in allen Bereichen gleichwertig eingebunden“, berichtet Professor Martina Müller-Schilling, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I. „Das heißt, Ärzte und Pflegende arbeiten, forschen, lernen und lehren gemeinsam.“ Das gilt auch für das Management: „Budget-Gespräche führen die Klinikdirektoren traditionell allein mit dem Klinikvorstand. Bei uns kommt die Pflegeleitung mit.“ Das sogenannte Regensburger Modell, das unter der Leitung von Müller-Schilling an der Klinik für Innere Medizin I am UKR seit 2016 konsequent umgesetzt wird, hat den zweiten Platz errungen.

So werden an der Klinik die ärztlichen und pflegerischen Abläufe aufeinander abgestimmt, Teambesprechungen mit Ärzten und Pflegekräften finden mehrmals am Tag statt. „Das hat zu einer deutlichen Verbesserung der Arbeitsabläufe und der Mitarbeiterzufriedenheit auf den Normalstationen geführt“, berichtet Klinikdirektorin Müller-Schilling. Angehende Pflegekräfte und Mediziner studieren gemeinsam. Für die Zukunft ist geplant, dass auch Pflegekräfte am Lehrstuhl für Innere Medizin promovieren können. Fortbildungen richten sich immer an beide Berufsgruppen. Bundesweit einmalig ist es, dass eine ärztliche Klinikdirektorin aus ihrem Budget Forschungsgelder für die Pflege zur Verfügung stellt, genutzt zum Beispiel auf der Intensivstation für die Früherkennung von Katheterinfektionen und Sepsis.

Ärzte Zeitung vom 24. Mai 2019

Zum Bild: Falk Miekley, Director Professional Care, Springer Medizin Verlag GmbH, Professor Martina Müller Schilling, Klinikdirektorin, und Anna Mahnke, Pflegedienstleiterin, Barbara Klepsch, Sächsische Staatsministerin für Soziales und Verbraucherschutz (v.l.).