

Immunonkologische Therapien

Eine orientierende Übersicht

M. Kolb, MDK Aachen

Tumorthherapie

- Zytostatika
- Zielgerichtet wirksame Arzneimittel
 - Asparaginasen
 - MAB: Rituximab, Trastuzumab, Cetuximab, uv.a.
 - SMI (small molecule inhibitors):
 - TK Inhibitoren: Imatinib, Vemurafenib u.v. a
 - PARP-Inhibitoren z.B Olaparib
 - mTOR (z.B. Everolimus)
 - CDK4/6 (z.B. Palbociclib Ribociclib) u.a.
- Zytotoxische und zielgerichtete Immunkonjugate: z.B. Trastuzumab Emtansin (DM1 Mitosehemmstoff)

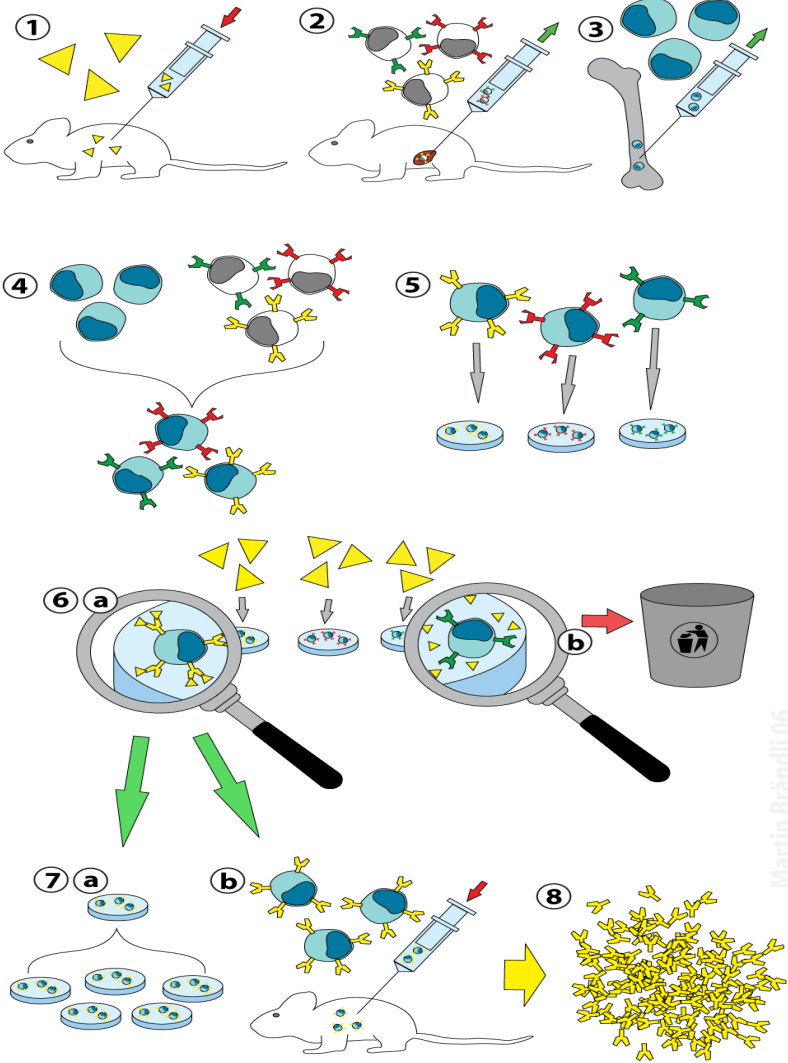
Immunmodulatoren

- Interferone
- Interleukine
- Checkpoint-Inhibitoren (Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab u.v.a)
- Onkolyt. Viren
- Car-T-Zellen

Monoklonale Antikörper

- Entwicklung der Hybridomtechnik 1975 von César Milstein und Georges Köhler
- 1984 Nobelpreis für Medizin
- Erster in Deutschland zugelassener Antikörper in der Onkologie
1997 Rituximab gegen CD20

Hybridom - Technik



Martin Brändli 06

Martin Brändli CC BY-SA 2.5

Monoklonale Antikörper

- -momab: (rein murine Strukturen)
- -imab: AK v. Primaten
- -ximab: chimärer Antikörper, nur der variable Teil ist Mausprotein
- -zumab: humanisierter AK, nur AG-Bindungsstelle Mausprotein
- -umab: vollhumane rekombinante AK

Monoklonale Antikörper

- Antikörper vermittelte Zerstörung von Tumorzellen ADCC
- Komplement-abhängige Zytotoxizität CDC
- Direkte Apoptose

Cave: Zu Beginn Gefahr Tumorlysesyndrom, Prämedikation:
Paracetamol, Diphenhydramin, langsame Infusionsdauer 50 mg(h)

Anti-CD-MAB

- CD 19: Blinotumomab (fortgeschr. B-Zell-ALL)
- CD 20: Rituximab. Obinutuzumab Ofatumumab (CLL, NHL)
- CD 38: Daratumumab (Multiples Myelom 2nd-line)
- CD 52: Alemtuzumab (früher CLL, jetzt Zulassung MS)

Antiangiogenese

- Erster Vertreter Bevacizumab- VEGF-Neutralisation
- Kein direkter Angriff an Tumorzelle, sondern „Aushungern“
- Kein prädiktiver Marker verfügbar

SMI (small molecule inhibitors)

- Tyrosinkinase Inhibitoren(TKI): Durchbruch mit Imatinib bei der chron. CML
- Wirkt auf selektive Treibermutation des Philadelphia Chromosom bzw. BCR-ABL
- Orale Therapie
- Nilotinib, Bolusininib, Dasatinib
- TKI hemmt intrazellulär die Andockstelle v. ATP
- Viele weitere SMI m. etwas anderer Wirkungsweise

SMI (Small molecule inhibitors)

- PARP-Inhibitoren
- Z.B. Olaparib
- Hemmt DNA-Repair-Mechanismen
- Ind.: High grade Ovarial-CA od. primäres Peritoneal-Ca, FIGO III und IV, BRCA mutiert, platinsensitiv
- Mono-Erhaltungstherapie (oral)

Zytotoxisch wirksame Immunkonjugate

- Zytostatika an AK angedockt (Inotuzumab ozogamicin)
- Trastuzumab deruxtecan: vor Zulassung bei Mamma-Ca (bei Aufbrechen der Tu-Zelle Freisetzung v. Zytostatikum f. Nachbarzelle)

Car-T-Zellen

- Chimärer Antigenrezeptor-T-Zellen
- Patienteneigene T-Zellen werden ex-vivo durch virale Gentransfervektoren mit chimären AG-Rezeptoren versehen und im Labor vermehrt
- Rückinfusion nach vorheriger Chemotherapie zur Zerstörung der T-Zellen
- Car-T-Zellen docken an Tu-Zellen an und zerstöre diese
- Vermehrung im Körper, langfristige Wirkung
- Zulassung Celgene, Kymriah und Yescarta (CD19 spezif Car-T-Zellen)
- (B-Zell-Leukämien)

Checkpoint-Inhibitoren

- -Immuncheckpoints sind Oberflächenrezeptoren, die zusammen mit ihren Liganden verhindern, dass körpereigene Zellen angegriffen werden
- Viele Tumoren regulieren diese Proteine hoch, um der Kontrolle zu entgehen
- Checkpointinhibitoren (MAK) können sich gegen PD-1 oder PD-L1 richten und so der Immunevasion entgegen wirken.
- Wirkung jedoch nicht dauerhaft, da Mutationen der Tu.-Zellen/genet. Varianten entstehen können

Checkpoint-Inhibitoren

- **CTLA-4-Inhibitoren** (z.B. Ipilimumab, Tremelimumab /malignes Melanom)
- **PD-1-Inhibitoren** (z.B. Nivolumab, Pembrolizumab/metastasiertes Melanom, NSCLC, Hodgkin-Lymphom, Urothel-Ca)
- **PD-L1-Inhibitoren** (z.B. Atezolizumab/First line kleinzell. BB fortgeschrittenes Stad m. Etoposid/Carboplatin, Avelumab, Zweitlinie met. Urothel-Ca, BC)

Nebenwirkungen der Checkpoint-Inhibitoren

- Im Prinzip kann jedes Organsystem betroffen sein
- Häufigste NW:
- Pneumonitis, Hepatitis, Nephritis, Kolitis, Endokrinopathien (D.m., Hypophyseninsuffizienz, NNR-Insuffizienz)
- Grad 1: symptomatische Therapie
- Grad 2: Absetzen und ggf. GCS
- Grad 3: GCS und Infliximab

Nebenwirkungen der Checkpoint-Inhibitoren

- Bei Grad 3 NW Checkpoint-Inhibitor dauerhaft absetzen, ggf. später Wechsel auf andere Substanzklasse erlaubt
- Bei unklaren Krankheitssymptomen muss bei mit einem Checkpoint-Inhibitor behandelten Patienten immer an eine NW gedacht werden.
- Bei Pneumonitiden zurzeit erst Corona-Test, falls negativ, Behandlung wie oben

Checkpoint-Inhibitoren

- Intravenöse Infusion alle 2-4 Wochen (ca. 30 min)
- In der Regel, solange die Therapie anspricht bzw. vertragen wird
- Pembrolizumab auch als adjuvante Gabe bei malignem Melanom über 1 Jahr

Bevacizumab

- Angiogenese-Hemmer
- Bindet an VEGF-Rezeptor und unterbindet den Wachstumstimulierenden Effekt, der v. Tumor freigesetzten Wachstumsfaktoren
- Zulassung bei: Kolon-, Mamma, Bronchial-, Nierenzell- und Ovarialcarcinom
- Signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben
- Wirksam auch bei AMD (feuchte Makuladegeneration) ohne Zulassung, hier zugelassen Ranibizumab, Aflibercept

Cetuximab

- Chimärer IgG1 AK gegen EGFR-Rezeptor (Tyrosinkinase)
- Zulassung:
- EGFR-exprimierendes metastasiertes CRC ohne K-RAS-Mutation (K-RAS-Wildtyp) in Kombination mit Irinotecan, Folfox, oder mono n. CTX Versagen
- In Komb. mit Radiatio/ platinh.Chemoth. bei Kopf-Hals-TU
- Zulassungsantrag f. nichtkleinzelliges metastasiertes BC
- Infusionstherapie, 1 x wöchentlich
- NW: Akne

CDK 4/6 Inhibitoren

- Inhibition der Cyclin-abhängigen Kinasen 4/6, binden an ATP-Bindungsstelle der Proteinkinasen
- -führen zur Erhöhung von Remissionsraten, Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, Verbesserung von Lebensqualität, Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit
- Zugelassen: bei HR-Rezeptor positivem HER2neu-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mamma-Carcinom jeweils in Kombination mit nsAI oder Fulvestrant bzw. GnRH-Analogen.

Applikation

- **Infusion:**
- Rituximab, wöchentl. Mono, in Komb. mit CTX 2-3 oder 4-wöchentlich
- Bevacizumab: alle 3 Wochen
- Cetuximab: wöchentlich
- Ipilimumab: 3 wöchentlich
- Checkpoint Inhibitoren:
- Alle 2/4/6 Wochen

Applikationsformen

→ CDK 4/6 Inhibitoren: oral

→ TKI-Inhibitoren: oral

§ 51-Gutachten bei onkolog. Erkrankungen

- Aktuelle onkolog. Befunde vorliegend? Verlaufsberichte?
- Tumorstadium?
- Kuratives oder palliatives Vorgehen?
- Chemotherapie/ Bestrahlung, laufend od. abgeschlossen?
- Bisheriges Ansprechen, weitere Therapieplanung?
- Evtl. länger dauernde Erhaltungstherapie?
- Angaben zur Person Kontextfaktoren
- Bezugstätigkeit und zu erwartende Unterstützung am AP

§ 51-Gutachten bei onkolog. Erkrankungen

Häufige AU bedingende Gesundheitsstörungen nach Chemotherapie/ Radiatio:

- *Polyneuropathie (Finger, Füße) v.a. nach Platin-Präparaten und Taxanen*
- *Fatigue*
- *Beeinträchtigung der Durchhaltefähigkeit sowohl mental als auch physisch*

Hass et al. **GMS Onkol Rehabil Sozialmed 2016; Doc02**

- **Analyse von prognostischen Faktoren für Reha-Erfolg und „Return-to-work“ bei Brustkrebspatientinnen nach onkologischer Rehabilitation**
- Ziel/Frage: mit welchen prädiktiven Faktoren lassen sich Rehabilitationseffekte bzw. eine erfolgreiche Rückkehr an den Arbeitsplatz (RtW) vorhersagen?
- n:316 Patientinnen, durchschnittl. 47,5 J., Fragebogen (IRES-24/HADS) zu Beginn und Ende Reha, 6 Mon danach

Hass et al. GMS Onkol Rehabil Sozialmed 2016; Doc02

- Ergebnisse:
- Signifikante Prädiktoren f. den RtW :
 - *Subjektive Erwerbsprognose*
 - *Soziale Unterstützung*
 - *Beanspruchung Arbeitsplatz*
 - *Dauer der Reha-Maßnahme*

Schlussfolgerung

- „Die erfolgreiche Rückkehr in die Erwerbstätigkeit hängt also wesentlich von Merkmalen der ausgeübten Tätigkeit und von der subjektiven Überzeugung ab und nicht von krankheitsbezogenen Variablen. Da es bisher noch kein evaluiertes Screening-Instrument für die Detektion von Patienten mit sog. „besonderen beruflichen Problemlagen“ (BBPL) in der Onkologie gibt, können diese Daten bei der Etablierung von berufsfördernden Maßnahmen hilfreich sein.“