

3
2010

Pädiatrix

—Das Magazin für Kinderheilkunde—



Autismus

Das nephrotische Syndrom

Migrantenkinder

Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper – moderne Therapiemöglichkeiten

Quelle: HYBRID MEDICAL ANIMATION / SPL / AGENTUR FOCUS

von
Maren Schenk

Schon vor über 100 Jahren träumte Paul Ehrlich von Antikörpern als „Zauberkekeln“ gegen Krebszellen. Es vergingen aber noch viele Jahre intensiver Forschung, bis Antikörper punktgenau gegen verschiedene Antigene „maßgeschneidert“ werden konnten – und damit gezielte Eingriffe in pathologische Prozesse möglich wurden. Seit rund 25 Jahren werden nun monoklonale Antikörper therapeutisch eingesetzt. Sie eröffnen neue Möglichkeiten für bisher kaum behandelbare Krankheiten und verbessern die Therapie von vielen schweren und lebensbedrohlichen Krankheiten – auch bei Kindern. Derzeit sind in Europa und damit auch in Deutschland 26 monoklonale Antikörper zugelassen – die meisten zur Therapie, einige zur Diagnostik [1]. Tumoren und Autoimmunerkrankungen sind die wichtigsten Indikationsgruppen, aber auch zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung und bei Asthma werden monoklonale Antikörper (mAk) verwendet [2]. Sechs Antikörper sind auch bei Kindern zugelassen, weitere sind in Entwicklung (siehe Tabelle Seite 24).

Hybridomtechnologie und „Baukastenprinzip“

Ein Meilenstein in der Entwicklung der mAk war die Hybridomtechnologie: 1975 gelang den

späteren Nobelpreisträgern Georges Köhler und César Milstein die Verschmelzung von Antikörperbildenden, aber wenig teilungsfreudigen und vor allem sterblichen B-Lymphozyten aus der Maus mit teilungsaktiven und unsterblichen Myelomzellen. Die entstandenen „Hybridomazellen“ konnten Antikörper einheitlicher Molekülstruktur und definierter Spezifität – monoklonale Antikörper – in großer Menge produzieren und waren potenziell unsterblich. Aus menschlichen oder tierischen Blutseren gewonnene Antikörper sind dagegen Gemische und werden als polyklonale Antikörper bezeichnet, die von verschiedenen B-Lymphozyten gebildet werden. „Heute sind die genetischen Grundlagen für die Antikörpervielfalt bekannt“, sagt Prof. Theodor Dingermann, Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Frankfurt am Main: „So lassen sich aus rund 170 Genen nach dem Baukastenprinzip etwa drei Millionen unterschiedliche Antigenbindungsstellen generieren, die durch weitere Molekülmodifikationen rund 10^{11} unterschiedliche Spezifitäten zulassen. Im Gegensatz zum Chemiker, der sich damit abquält, chemische Moleküle exakt einer molekularen Struktur anzupassen, erledigt diese Aufgabe im Falle der Antikörper das Immunsystem der Maus.“

1986 wurde der weltweit erste monoklona-

le Antikörper als Medikament zugelassen (in Deutschland 1988): *Muromonab*, ein muriner mAk gegen den CD3-Rezeptor auf T-Lymphozyten, der die Apoptose dieser Zellen induziert und zur Prophylaxe von Transplantatabstoßungen eingesetzt wird. „Jedoch war der Einsatz von monoklonalen Antikörpern in der Therapie noch suboptimal, da ihre Herkunft aus der Maus das menschliche Immunsystem zu Abwehrreaktionen veranlasst, die die gewünschten Wirkungen unterdrücken können und die Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion in sich bergen“, erklärt Dingermann. Außerdem baut das menschliche Immunsystem murine Antikörper schnell ab. „Erst gentechnische Veränderungen machten es möglich, dass es neben den ursprünglich murinen Antikörpern, die zu 100 Prozent aus Mausprotein bestehen, inzwischen vollständig humane Antikörper gibt“, sagt der Pharmazeut. Durch schrittweise Veränderungen wurden immer mehr Mausproteinbereiche gegen entsprechende Bereiche eines menschlichen Antikörpers ausgetauscht und so die Antikörper nach und nach humanisiert (Abbildung 1). Humanisierte mAk sind auch bei wiederholter Gabe immunkompatibel.

Antikörper werden „humaner“

1998 kam mit *Rituximab* der erste gentechnisch modifizierte mAk auf den europäischen Markt. Er ist für die Therapie gegen Krebs zugelassen und gehört zu den chimären Antikörpern, die – an den Antigenbindungsstellen – noch rund 25 Prozent Mausprotein enthalten. *Rituximab* bindet an das Oberflächenmolekül CD20, das manche Tumorzellen exprimieren, und markiert diese für das Immunsystem – der Tod der Zellen wird dadurch ausgelöst. Er wird eingesetzt bei verschiedenen Non-Hodgkin-Lymphomen, bei chronisch lymphatischer Leukämie und seit 2006 in Kombination auch bei rheumatoider Arthritis. Weitere mAk gegen CD20, auch humanisierte und humane, werden derzeit in klinischen Studien getestet. Ein bedeutender chimärer mAk ist *Infliximab* (mit ca. 30 Prozent Mausprotein), der an den Tumornekrosefaktor α (TNF- α) bindet und so die Freisetzung von Zytokinen verhindert. Der Antikörper wird bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt und ist einer der wenigen mAk, der bei Kindern zugelassen ist. Ab einem Alter von sechs Jahren wird er bei Kindern mit schwergradigem aktivem Morbus Crohn verwendet.

Noch weniger Mausprotein (fünf bis zehn

Prozent) enthalten humanisierte Antikörper wie zum Beispiel *Trastuzumab*. Der mAk ist bei Patienten mit Brustkrebs zugelassen, deren Tumoren HER2 überexprimieren. Der bisher einzige monoklonale Antikörper gegen Asthma ist seit 2005 auf dem Markt: *Omalizumab*. Der humanisierte mAk neutralisiert IgE-Antikörper und verbessert so schweres Asthma bei IgE-vermittelten allergischen Reaktionen. Er ist auch bei Kindern ab sechs Jahren mit schwerem persistierendem allergischem Asthma zugelassen.

„Bisher ist leider nur ein monoklonaler Antikörper als passiver Impfstoff auf dem Markt“, bedauert Dingermann. Hier steckt seiner Meinung nach noch Potenzial für weitere Substanzen. Seit 1999 ist der humanisierte mAk *Palivizumab* verfügbar, der Hochrisikokindern für eine RSV (*Respiratory-Syncytial-Virus*)-Infektion durch intramuskuläre Injektionen verabreicht wird. Als passive Immunisierung verhindert er das Eindringen des Virus in Zellen, indem er an ein Oberflächenprotein des Virus bindet. In klinischer Entwicklung ist *Motavizumab*, der stärker an das Virus bindet und die Virusvermehrung bereits in den oberen Atemwegen hemmt.

Humane Antikörper – aber nicht im Menschen gemacht

„Humane Antikörper ohne Mausprotein können auf zwei Arten hergestellt werden“, erklärt Dr. Gerhard Moldenhauer vom Deutschen

Wie wirken Antikörper?

Unterschiedliche „Bindungspartner“ führen zu sehr verschiedenen Wirkungen der Antikörper:

- Bindung an Boten- oder Entzündungsstoffe, wodurch deren Wirkung neutralisiert wird; z.B. mAk gegen TNF- α , der ein wichtiger Signalstoff im Immunsystem ist
- Bindung und Blockade von Zellrezeptoren; z.B. blockiert *Panitumumab* den Rezeptor des Proliferationsfaktors EGF (*Epidermal Growth Factor*)
- Markierung von Tumorzellen, wodurch diese für das Immunsystem „empfindlich“ gemacht werden (z.B. bindet *Rituximab* an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten)
- Bindung an Infektionserreger, wodurch diese markiert werden und vom Immunsystem zerstört werden können (z.B. passive Immunisierung durch *Palivizumab*).

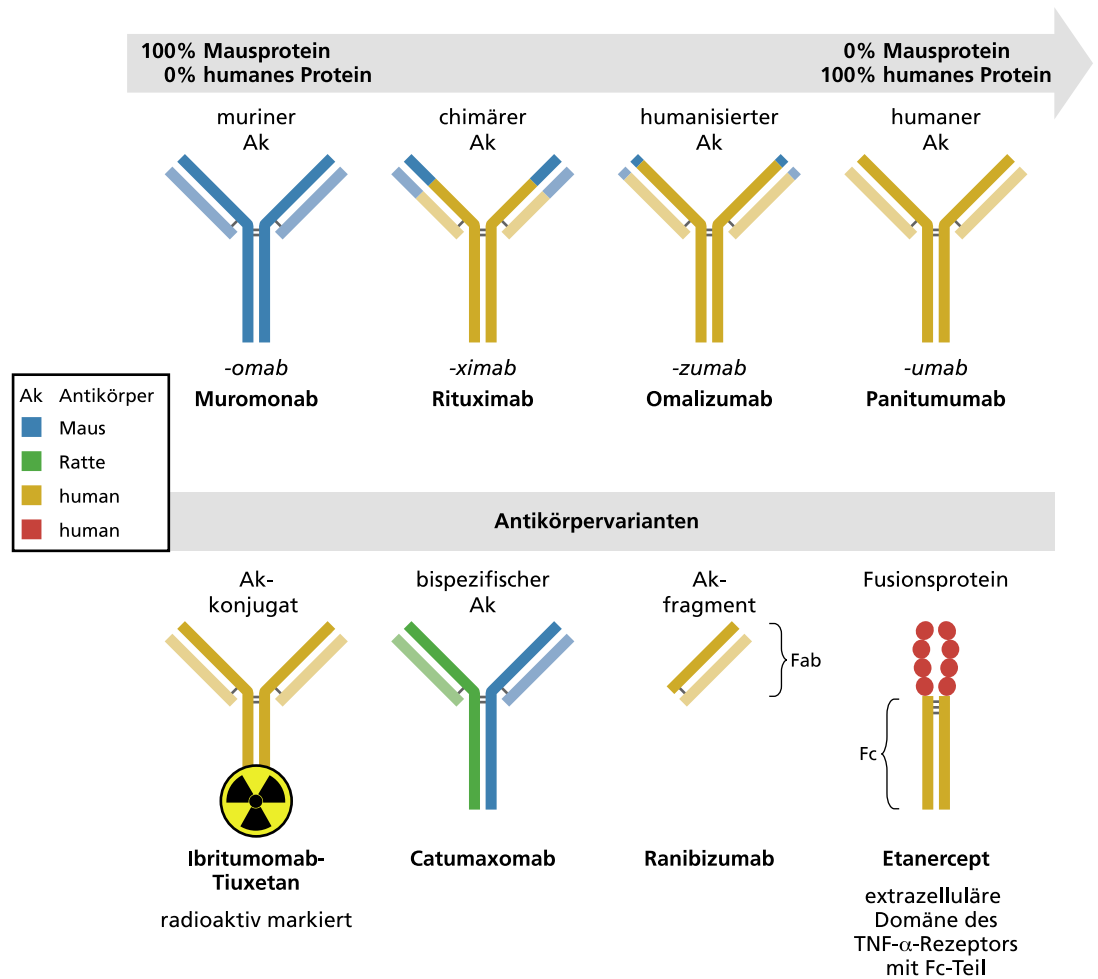


Abbildung 1:
Aufbau verschiedener
monoklonaler
Antikörpertypen
und ihrer Varianten

Quelle:
Erika Heil,
art for biomed

Krebsforschungszentrum in Heidelberg, Arbeitsgruppe Translationale Immunologie. Zum einen ist inzwischen eine Synthese im Reagenzglas möglich: Geeignete Immunglobulingene aus einer Antikörperbibliothek, die mit Hilfe von Bakteriophagen exprimiert und ausgewählt werden (Phagen-Display), werden anschließend in Säugerzellen transfiziert und von diesen exprimiert. Ein Beispiel für diese Herstellungsweise ist *Adalimumab*, ein humaner mAk gegen TNF- α , der seit 2003 bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen zugelassen ist – und bei Kindern ab 13 Jahren mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis in Kombination mit Methotrexat. Bei der anderen Technik produziert eine transgene oder transchromosomale Maus mit humanen Ig-Genen humane Antikörper ohne Mausprotein. Der einzige zugelassene mAk, der auf die Weise hergestellt wird, ist *Panitumumab* (siehe Tabelle Seite 24).

„Eine weitere Entwicklung sind monoklonale Antikörper, die mit Toxinen, zytotoxischen Wirkstoffen, Enzymen oder radioaktiven Isotopen gekoppelt sind. Sie können zur tumorselektiven Chemo- oder Radiotherapie eingesetzt werden“, erklärt Dingermann. Auf dem Markt

ist seit 2004 ein muriner Antikörper gegen das B-Zell-Antigen CD20, der mit dem Chelator Tiuxetan gekoppelt ist, der wiederum radioaktives Yttrium-90 bindet: *Ibritumomab-Tiuxetan* – zugelassen bei CD20-positivem Non-Hodgkin-Lymphom. Moldenhauer bezeichnet dieses Prinzip als „zielgerichtete innere Bestrahlung“.

Der Natur einen Schritt voraus

Natürlich vorkommende Antikörper haben zwei verschiedene Bindungsorte: die beiden identischen Antigenbindungsstellen in den variablen Fab-Regionen und eine weitere Bindungsstelle für Immunzellen im konstanten Fc-Teil. „Inzwischen werden Antikörper hergestellt, die so nicht in der Natur vorkommen: Sie haben nämlich drei verschiedene Bindungsorte – neben dem konstanten Bereich noch zwei verschiedene Antigenbindungsstellen; ein Arm bindet beispielsweise an ein Antigen auf einer Tumorzelle, der andere an eine Effektorzelle (zum Beispiel an CD3 auf zytotoxischen T-Lymphozyten). Sie werden als bispezifische und trifunktionale Antikörper bezeichnet“, erklärt Moldenhauer, der schon etliche bispezifische Antikörper konstru-

iert hat. Die Zerstörung von Tumorzellen geschieht dann auf zweierlei Weise: Die T-Zellen leiten eine Lyse der Tumorzellen ein und die Immunzellen der angeborenen Immunabwehr unterstützen diesen Prozess durch die Freisetzung von Zytokinen sowie die Vernichtung der Tumorzellen durch Phagozytose und Nekrose (*Catumaxomab*, siehe Tabelle Seite 24).

Nach Angaben Moldenhauers sind weitere bispezifische Antikörper in klinischer Entwicklung: *Blinatumomab* zum Beispiel, bei dem der konstante Teil fehlt und der daher als bifunktional bezeichnet wird. Er aktiviert zytotoxische T-Zellen, ist kleiner als normale Ak und wirkt in niedriger Dosis [3]. Einen Vorteil für bispezifische mAk sieht Dingermann in der geringeren Dosierung: „Bisherige Antikörper wirken nur in hohen stöchiometrischen Konzentrationen als Inhibitoren, neue bi- und trifunktionale Ak wirken dagegen in geringsten Konzentrationen als funktionelle Amplifikatoren – und eröffnen damit neue Therapieoptionen.“

Die Zwerge unter den mAk – Antikörperfragmente und Fusionsproteine

Ein Nachteil natürlicher monoklonaler Antikörper besteht in ihrer Größe. Mit mehr als 20 000 Atomen sind sie bis zu 1 000-mal größer als viele chemische Wirkstoffe wie beispielsweise Acetylsalicylsäure (Abbildung 2). Deshalb dringen Antikörper nur schwer in Tumorgewebe ein. „Sollen mit Antikörpern Antigene nur markiert oder blockiert werden, sind keine vollständigen Antikörper nötig“, erläutert Dingermann den Ansatz, nur Antikörperfragmente zu verwenden. Kleinere Moleküle werden zudem seltener vom Immunsystem angegriffen. Ein Beispiel für ein solches Fragment ist *Ranibizumab* (siehe Tabelle Seite 24).

Eine Sonderstellung neben Antikörperpräparaten nehmen Fusionsproteine ein, die aus Antikörperfragmenten zusammengesetzt sind. So besteht beispielsweise das Fusionsprotein *Etanercept* aus der Bindungsstelle des TNF-Rezeptors und dem konstanten Teil eines IgG-Antikörpers. Es wirkt als TNF- α - und - β -Antagonist und damit Entzündungsprozessen entgegen.

Off-Label-Einsatz bei Kindern

„Da viele monoklonale Antikörper, wie andere Arzneimittel auch, für Kinder nicht zugelassen sind, müssen sie häufig off label angewendet werden“, erklärt Prof. Klaus-Michael Debatin,

Ärztlicher Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Uniklinik Ulm. So werde beispielsweise der Anti-CD20-mAk *Rituximab* bei Kindern relativ häufig und breit eingesetzt, sowohl bei Tumorerkrankungen wie Lymphomen und Leukämien als auch bei Autoimmunerkrankungen. „Während bei Erwachsenen oft eine langanhaltende Immunsuppression unter diesem Antikörper beobachtet wird, ist diese bei Kindern nicht so ausgeprägt“, betont Debatin. Auch *Infliximab* wird bei Kindern mit Autoimmunerkrankungen zunehmend angewendet. „Allerdings achtet man hier besonders auf mögliche Langzeitfolgen der TNF-Antagonisten wie Lymphome oder Tuberkulose“, so der Pädiater. Klinische Studien zur pädiatrischen Zulassung von einigen mAk laufen bereits nach Angaben des vfa (siehe Tabelle Seite 24). Die Krankenkassen zahlen die Therapie mit mAk in den Indikationen, in denen sie die Zulassung für Erwachsene haben. Allerdings müsse man die Anwendung begründen und die Erstattung im Einzelfall bei der Kasse erfragen, erklärt Debatin: „Wir haben aber in der Regel mit der Kostenerstattung keine Probleme.“

Verträglichkeit monoklonaler Antikörper

Alle monoklonalen Antikörper werden injiziert oder infundiert. Als Nebenwirkungen der mAk-Behandlung werden bei Kindern gelegentlich allergische Reaktionen beobachtet, berichtet Debatin: „Zum einen treten allergische Reaktionen bei wiederholter Gabe von Antikörpern auf – inzwischen immer seltener, da die meisten Antikörper humanisiert sind. Zum anderen werden Akutreaktionen beobachtet, die aber eher selten auftreten.“ Nach Injektion des Asthmamittels *Omalizumab* wurde beispielsweise von anaphylaktischen Reaktionen berichtet [4]. Pharmakokinetik und damit auch Wirkungen und Nebenwirkungen hängen aber gerade bei diesem Antikörper stark vom IgE-Spiegel der Patienten ab [5].

Nach Aussage von Moldenhauer ist das Nebenwirkungsprofil von mAk relativ günstig: Sie werden im Gegensatz zu vielen Chemotherapeutika in der Regel gut vertragen, und man beobachtet meist nur milde Nebenwirkungen wie Reaktionen an der Einstichstelle, möglich sind aber auch Fieber und Schüttelfrost. „Ein geringer Prozentsatz – circa fünf Prozent der behandelten Patienten – entwickelt jedoch schwerwiegende, spezifische Nebenwirkungen

TGN1412 – Lehren aus einem Rückschlag

Im März 2006 wurde in einem Londoner Krankenhaus erstmals der gegen CD28 gerichtete Antikörper TGN1412 an gesunden Menschen erprobt. Wenige Stunden nach der Injektion entwickelten alle sechs Probanden – junge Männer – schwere Krankheitsercheinungen: Bei allen wurde ein Zytokin-Release-Syndrom („Zytokinsturm“) ausgelöst und es kam zu lebensbedrohlichem multiplem Organversagen. Zwar überlebten nach intensivmedizinischer Behandlung alle Probanden, einem Probanden mussten jedoch Fingerkuppen und Zehen amputiert werden [10], zudem muss mit Folgeerkrankungen gerechnet werden. Wie war es zu diesem Zytokinsturm gekommen?

„Das Besondere an TGN1412 ist, dass er der bisher einzige agonistische Antikörper ist. Alle anderen zugelassenen Antikörper sind Antagonisten, das heißt sie blockieren eine biologische Funktion, während TGN1412 eine solche Funktion anstößt“, erklärt Dingermann. CD28, die Zielstruktur des Antikörpers, hat eine zentrale Funktion bei der Aktivierung von T-Zellen – die agonistische Wirkung des Antikörpers hatte daher eine fatale Wirkung: Der monoklonale superagonistische Antikörper aktiviert über die Bindung an CD28 T-Zellen, ohne dass ein zusätzliches antigenspezifisches Signal nötig ist. Mit TGN1412 können daher alle CD28-positiven T-Zellen unabhängig von ihrer Spezifität aktiviert werden. So können zum einen Immunzellen gegen Krebszellen, zum anderen regulatorische T-Zellen aktiviert werden, um zu starke Immunreaktionen wie bei multipler Sklerose oder rheumatoider Arthritis zu dämpfen. Ziel der Wirkstoffentwicklung war eine neue Therapieform gegen chronisch lymphatische Leukämie und Autoimmunerkrankungen [5, 11, 12].

Der klinischen Studie vorausgegangen waren präklinische Studien mit Zellkulturen und Tieren wie Ratten und Makaken – ohne dass auffällige Nebenwirkungen aufgetreten waren. Die englische Zulassungsbehörde MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) hatte die klinische Studie genehmigt. „Verschiedene Forschergruppen versuchen seitdem herauszufinden, warum es beim Menschen zu anderen Immunreaktionen als bei nicht humanen Primaten gekommen ist. Weiterhin sind Forschergruppen damit beschäftigt, neue In-vitro-Methoden zu entwickeln, bei denen die Funktion menschlicher Immunzellen in Zellkulturtests untersucht wird. Einige Ansätze gehen dahin, gentechnisch veränderte Mäuse mit extrem geschwächtem Immunsystem mit menschlichen Immunzellen auszustatten, um so komplexe Interaktionen zwischen menschlichen Immunzellen besser untersuchen zu können. Voraussichtlich wird es noch einige Jahre dauern, bevor Experimente mit solchen humanisierten Mäusen Aussagen über Toxizitäts- und Funktionsprofile neuer Arzneimittel zulassen werden“, meint Prof. Ulrich Kalinke, Direktor des Zentrums für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung TWINCORE, Hannover.

Die tragischen Ereignisse in London hatten auch für die klinische Entwicklung weitreichende Folgen. Im Auftrag der Europäischen Zulassungsbehörde, der EMA (European Medicines Agency), wurden neue Strategien zur Risikobewertung und -minimierung für klinische Studien zur Erstanwendung am Menschen entwickelt. Diese vom CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) in Kraft gesetzte Leitlinie gilt seit September 2007 sowohl für chemische als auch biologische Arzneimittel [5, 13, 14]. So wird etwa für bestimmte Arzneimittel eine Berechnung der Erstdosierung im Mensch empfohlen, die auf minimalen biologischen Effekten beruht (MABEL-Ansatz). Künftig werden zudem Studienteilnehmer sequenziell, unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes, aufgenommen – und nicht gleichzeitig, wie in London geschehen.

Quellen:

- www.ema.europa.eu
- www.pei.de

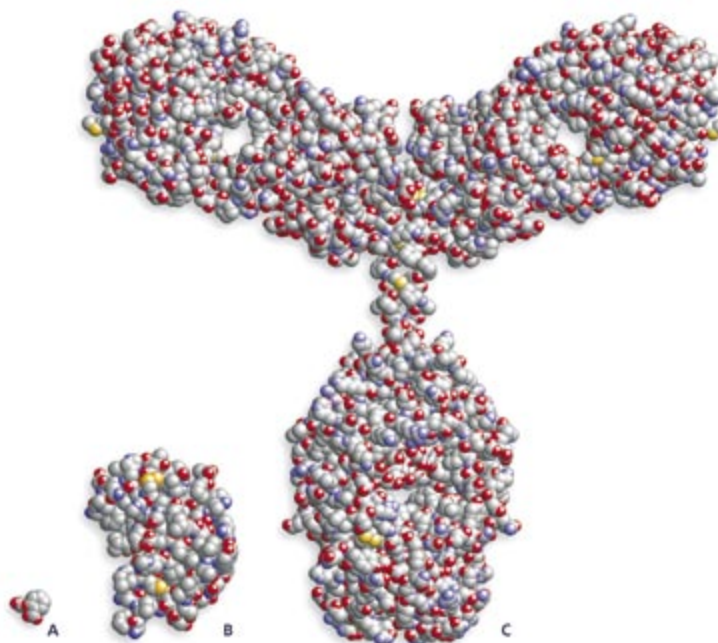
wie Kardiotoxizität: Trastuzumab beispielsweise bindet auch an Rezeptoren im kardialen Gewebe und führt daher zu kardiologischen Nebenwirkungen.“ Eine schwere Erkrankung, die mit manchen monoklonalen Antikörpern in Zusammenhang gebracht wird, ist die progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML). Die virusbedingte PML wird durch das JC-Virus, ein humanes Polyomavirus, ausgelöst. 85 Prozent der Bevölkerung sind infiziert, allerdings wird das Virus bei Gesunden unterdrückt [6]. Die seltene, aber zum Teil tödliche opportunistische Hirninfektion wurde vereinzelt beispielsweise nach Gabe von *Natalizumab* gegen multiple Sklerose beobachtet – vor allem bei zunehmender Behandlungsdauer [7,8]. Wegen des Auftretens von PML nach jahrelanger Anwendung von *Efalizumab* gegen Psoriasis empfahl der europäische Arzneimittelausschuss (CHMP) 2009 das Ruhen der Zulassung [9]. Ob das Auftreten von PML mit der Immunsuppression durch manche mAk zusammenhängt oder tatsächlich ein kausaler Zusammenhang zwischen PML und monoklonalen Antikörpern besteht, ist allerdings noch nicht bekannt.

Dass die Therapie mit monoklonalen Antikörpern auch unvorhergesehene dramatische Folgen haben kann, zeigten die Ereignisse 2006 in London, als ein superagonistischer Antikörper erstmals an gesunden Probanden getestet wurde (siehe Kasten Seite 22).

Innovative Arzneimittel mit Zukunft

„Therapeutische Antikörper und Antikörper-Derivate sind derzeit die am schnellsten wachsende Gruppe innovativer Arzneimittel“, meint Dingermann. Allerdings sind sie durch die Entwicklungs- und Herstellungskosten sowie durch die hohe Dosierung sehr teuer. Für Debatte ist die Zeit für klinische Anwendungen gekommen, aber er hält auch weitere Forschungen für notwendig: „Mit monoklonalen Antikörpern greifen wir an einer Stelle hochspezifisch in ein komplexes Geschehen wie Autoimmunerkrankungen ein, aber wir verstehen noch nicht alles. So gibt es mehrere TNF- α -Hemmer – beispielsweise den Anti-TNF- α -Antikörper *Infliximab* und das Fusionsprotein *Etanercept* mit einem Teil des TNF-Rezeptors: Beide wirken bei rheumatoider Arthritis, aber nur *Infliximab* auch bei Morbus Crohn.“

Es braucht also noch einige Zeit, bis aus monoklonalen Antikörpern „echte Zauberkekeln“ werden.



Literatur

1. Angaben des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller vfa, 19.3.2010
2. Michl D et al.: Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2009. BCG Report 2009
3. Bargou R et al.: Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. *Science*. 2008; 321: 974-977
4. Warnung vor Anaphylaxie durch Asthmamittel Omalizumab (Xolair). *arznei-telegramm*. 2007; 38(7): 71
5. Schneider CK et al.: TGN1412 – a regulator's perspective. *Nature Biotechnology*. 2006; 24(5): 493-496
6. Natalizumab (Tysabri) bei MS – zurück in die klinische Erprobung. *arznei-telegramm*. 2006; 37(8): 69-71
7. PML durch Natalizumab (Tysabri). *arznei-telegramm*. 2010; 41(2): 24
8. Rote-Hand-Brief vom 4.3.2010: www.pei.de/rhb
9. Efalizumab (Raptiva): Ruhen der Zulassung empfohlen. *arznei-telegramm*. 2009; 40(3): 32
10. Suntharalingam G et al.: Cytokine storm in a phase I trial of the Anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006; 355(10): 1018-1028
11. Kalinke U: Entwicklung neuer mAbs: Balanceakt zwischen Chancen und Risiken. *Laborwelt*. 2006; 7(3): 4-5
12. Schneider CK, Kalinke U: Nach dem TGN1412-Zwischenfall. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz*. 2007; 50: 1213-1220
13. Liedert B et al.: Lektion gelernt? Klinische Studien nach TeGenero. *Transcript*. 2007; 13(6): 42-44
14. Schraven B et al.: CD28 Superagonists: What makes the difference in Humans? *Immunity*. 2008; 28: 591-595

Abbildung 2: Zwischen verschiedenen Arzneistoffmolekülen gibt es erhebliche Größenunterschiede

A Das chemisch hergestellte Schmerzmittel ASS besteht aus 21 Atomen.

B Die gentechnischen Insuline bestehen aus rund 790 Atomen.

C Die ebenfalls gentechnisch erzeugten monoklonalen Antikörper bestehen aus rund 20 000 Atomen.

Quelle: vfa

Einige in Europa zur Therapie zugelassene monoklonale Antikörper

Substanz	Handelsname (Firma)	Zulassung für Minderjährige	Zulassung für Erwachsene	Antikörper-Typ
Adalimumab	Humira® (Abbott)	polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (ab 13 Jahren); <i>in Entwicklung: für Patienten ab 2 Jahren</i>	rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankolysierende Spondylitis, Morbus Crohn, Psoriasis	Anti-TNF- α , human
Basiliximab	Simulect® (Novartis)	Prophylaxe der akuten Nieren-Transplantat-abstoßung (ab 1 Jahr)	Prophylaxe der akuten Nieren-Transplantat-abstoßung	Anti-CD25, chimär
Canakinumab	Ilaris® (Novartis)	CAPS (ab 4 Jahren); <i>in Entwicklung: gegen juvenile idiopathische Arthritis (ab 2 Jahren)</i>	CAPS (Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome; seltene Erkrankung)	Anti-Interleukin-1 β , human
Catumaxomab	Removab® (Fresenius)		maligner Aszites bei Patienten mit EpCAM-positiven Karzinomen	Anti-EpCAM, bispezifisch, trifunktional; Ratte-Maus-Hybrid
Ibritumomab-Tiuxetan	Zevalin® (Schering)		CD20-positives follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom	Anti-CD20, murin (wird mit radioaktivem Yttrium gekoppelt)
Infliximab	Remicade® (Centocor / Essex Pharma)	Morbus Crohn (ab 6 Jahren)	rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, ankolysierende Spondylitis, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis	Anti-TNF- α , chimär
Muromonab	Orthoclone OKT3® (Janssen-Cilag)	Abstoßungsreaktionen bei Nieren-, Herz- und Lebertransplantationen	Abstoßungsreaktionen bei Nieren-, Herz- und Lebertransplantationen	Anti-CD3, murin
Natalizumab	Tysabri® (Elan Pharma)		multiple Sklerose	Anti- α 4-Integrin, humanisiert
Omalizumab	Xolair® (Novartis)	schweres persistierendes allergisches Asthma (ab 6 Jahren)	schweres persistierendes allergisches Asthma	Anti-IgE, humanisiert
Palivizumab	Synagis® (Abbott)	Prävention von RSV-Infektionen		Anti-RS-Virus (Fusionsprotein A), humanisiert
Panitumumab	Vectibix® (Amgen)		metastasiertes, EGFR-exprimierendes Kolorektalkarzinom	Anti-EGFR, human
Ranibizumab	Lucentis® (Novartis)		neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration	Anti-VEGF, Antikörperfragment
Rituximab	Mabthera® (Roche)	<i>in Entwicklung: gegen maligne B-Zell-Tumoren (ab 6 Monaten)</i>	verschiedene Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), chronische lymphatische Leukämie (CLL), rheumatoide Arthritis	Anti-CD20, chimär
Trastuzumab	Herceptin® (Roche)		Mamma-Ca mit überexprimiertem HER2	Anti-HER2, humanisiert