



Centrum für Integrierte Onkologie
Aachen Bonn Köln Düsseldorf



Leukämie
Initiative
Bonn e.V.



CIO-Krebs-Informationstag 2020

**Neue Medikamente in der Onkologie,
vom „Zufall“ über die „Strategie“ zur „Gentherapie“.**

Dr. Ingo Schulze

22. August 2020



A. Erklärung zu finanziellen Interessen

- I. Ich habe Forschungsförderung erhalten (persönlich oder zu meiner persönlichen Verfügung) unmittelbar finanziell oder in Form geldwerter Leistungen (Personal, Geräte usw.)
- Nein**
 Ja von einem/den Sponsor(en) dieser Veranstaltung
 Ja von einer anderen Institution (Pharma- oder Medizintechnikfirma usw.)
- II. Ich bin Referent der o.g. Veranstaltung und habe als solcher in den letzten 5 Jahren ein Honorar oder geldwerte Vorteile, zum Beispiel eine Kostenerstattung (Reise-/ Übernachtungskosten) oder die Übernahme von Teilnehmergebühren als passiver Teilnehmer einer Veranstaltung erhalten oder werde dies in den kommenden 12 Monaten erhalten (hierzu zählt auch die Teilnahme an nicht für das Fortbildungszertifikat anerkannten Fortbildungen)
- Nein**
 Ja von einem/den Sponsor(en) dieser Veranstaltung
 Ja von einer anderen Institution (Pharma- oder Medizintechnikfirma usw.)
- III. Ich bin bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger o.ä. gewesen:
- Nein**
 Ja von einem/den Sponsor(en) dieser Veranstaltung
 Ja von einer anderen Institution (Pharma- oder Medizintechnikfirma usw.)
- IV. Ich bzw. mein Ehepartner/Partner/Kinder halte(n) ein Patent/Geschäftsanteile/Aktien o.ä. (hierzu zählt auch, wenn ein Ehepartner/Partner/Kind Angestellte(r) einer solchen Firma ist, ausgenommen sind fondgebundene Beteiligungen)
1. an einer im Bereich der Medizin aktiven Firma, die aber nicht zu den Sponsoren dieser Fortbildung gehört bzw. deren Geschäftsinteressen nicht vom Thema dieser Fortbildung berührt werden.
- Nein** **Ja**
2. an einer Firma, die zu den Sponsoren dieser Fortbildung gehört bzw. deren Geschäftsinteressen vom Thema dieser Fortbildung berührt wird
- Nein** **Ja**

B. Weitere Erklärungen/Erklärung zu nicht-finanziellen Interessen

- z.B. Organisation, für die Sie tätig sind:
- Position in dieser Organisation:
- Mitgliedschaft und Position in wissenschaftlichen Gesellschaften/Berufsverbänden und ggf. anderen, für diese Fortbildungsmaßnahme relevanten Vereinigungen:

Ehepartnerin arbeitet für BAYER

Entwicklung der Krebstherapie in 80 Jahren.

- › **1942** Kampfstoff **Schwefel-Lost** (Senfgas) besitzt **Zellteilung hemmende Wirkung**
- › **1956** Alkylanzien (vernetzen DNA-Stränge, Hemmung der Zellteilung)
- › **1965 zufällige Entdeckung** der zytostatischen Wirkung von Platinkomplexen
- › **1974** Platinanaloga (Quervernetzung von DNA-Strängen)
- › **1974** Interkalantien (**Naturstoffe**, wirken als Interkalantien von DNA-Strängen)
- › **1969** Antibiotika, Mitosehemmer, Taxane, Topoisomerasehemmer, Antimetabolite
- › **1997** Monoklonale **Antikörper(Krebsimmuntherapeutika)**
- › Zytokine → regulieren Wachstum und Differenzierung von Zellen
- › Signaltransduktions-Inhibitoren → biochemische Informationsübertragung
- › Proteaseinhibitoren → Hemmen den Abbau von Proteinen
- › **2018** CAR-T-Zell-Therapie



Krebsimmuntherapie

- › Krebszellen mit Hilfe des Immunsystems zerstören.
 - **„Markieren“ von Tumorzellen** mit monoklonalen Antikörpern zum Auslösen einer Immunreaktion.
 - **Tumorantigene als Zielstruktur** auf der äußeren Zellmembran.
 - >2.000 Tumorantigene bekannt (individuell sehr unterschiedlich)
 - Werden (leider) auch von gesunden (nicht entarteten) Zellen gebildet.
- › Antikörper in der **Diagnostik von Krebs**
 - Antikörper mit schwach radioaktiven Substanzen markieren (Radiotracer).
- › Antikörper in der **Therapie von Krebs**
 - 1997 (!) Rituximab
 - Siegeszug der Antikörper >30 Substanzen bis heute

Antikörper (Passive Krebsimmuntherapie)

› Direkte Wirkung auf die Krebszelle

- Aktivierung des programmierten Zelltodes (Apoptose).
- Störung des Wachstums der Zelle

› Indirekte Wirkung auf die Krebszelle (!)

- Aktivierung des Immunsystems

› Aktuelle Beispiele:

- Richtet sich gegen bestimmten Rezeptor (CD38) – Zelltod durch Zytolyse der Krebszelle wird induziert
- › 2016 Darzalex® Daratumumab (*Multiples Myelom*)
- › 2021 Isatuximab (*Multiples Myelom*)



Antikörper (therapeutische Grenzen)

- › Geringes Bindungsvermögen an Oberflächenstrukturen von Krebszellen.
- › Meist keine direkte Wirkung auf den Tumor.
- › Gegen große Tumore ungeeignet. (Verteilung, Reichweite, Durchdringung)
- › Konzentration, Immunreaktion (oft nicht ausreichend)
- › Besitzen nur eine eingeschränkte Gewebegängigkeit. (Größe)
- › Körpereigene Antikörper gegen synthetische Antikörper. (Anti-Antikörper)
- › Nicht an Zelloberflächen gebundene Tumorantigene.

Antikörperkonjugate

- › Antikörper dient als „Transporter“ für andere, stärker wirksame Substanzen.
 - Radioaktive Substanzen, Toxine, Zytostatika, Zytokine, etc.
- › **Armed Antibodies – „bewaffnete Antikörper“**
 - Hochpotente Wirkstoffe entfalten erst am Wirkort (Krebszelle) ihre volle Wirkung.
 - Freisetzung erfolgt idealerweise im Inneren der Krebszelle.
- › 2012 Adcetris® Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab **Vedotin** (*Hodkin-Lymphom*)
- › 2013 Kadcyca® Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtasin (*Brustkrebs*)
- › 2017 Besponsa® Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Inotuzumab-Ozogamicin (*Akute Lymphatische Leukämie ALL*)
- › 2018 Mylotarg® Antikörper-Bakt. Toxin-Konjugat Gentuzumab Ozogamicin (*Akute myeloische Leukämie AML*)
- › 2020 Polivy® Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab **Vedotin** (*B-Zell-Lymphom*)
- › 2021 Padcev® Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Enfortumab **Vedotin** (*Urothelkarzinom*)
- › 2021 Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Balantamab Mafodotin (*Multipl. Myelom MM*)
- › 2021 Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Depatuzumab Mafodotin (*Glioblastom*) neg.

Aktive Krebsimmuntherapie (Revolution)

- › Körpereigenes Immunsystem wird ganz/teilweise aktiviert
- › **2018 Nobelpreis** für die Entdeckung von Immuncheckpoints.
- › Immunsystem verfügt über „aktivierende“ und „hemmende“ Signalwege.
- › **Immun-Checkpoint-Inhibitoren** (ausschließlich monoklonale Antikörper)
 - Sind in der Lage immunsupprimierende „hemmende“ Signalwege abzuschalten.
 - Entartete Krebszellen werden erkannt und bekämpft.
- › 2011 Yervoy® Ipilimumab (*Malignes Melanom*)
- › 2016 Opdivo® Nivolumab (*Bronchialkarzinom, Malignes Melanom, etc.*)
- › 2016 Keytruda® Pembrolizumab (*Malignes Melanom, Lungenkarzinom, Hodkin-Lymphom, etc.*)
- › 2016 Bavencio® Avelumab (*seltene Form des Hautkrebses, Urothelkarzinom*)
- › 2017 Tecentriq® Atezolizumab (*Bronchialkarzinom, Urothelkarzinom*)
- › 2019 Libtayo® Cemiplimab (*Plattenepithelkarzinom*)
- › 2020 Imfinzi® Durvalumab (*Lungenkarzinom, Urothelkarzinom*)

Aktive Krebsimmuntherapie (gentechnologisch)

- › Körpereigene Immunzellen (T-Zellen) werden mit (chimären) Antigenrezeptoren ausgestattet CAR – T.
- › **Gentechnik** wird genutzt, um körpereigene T-Zellen zu modifizieren.
 - T-Zellen aus dem Blut des (erkrankten) Patienten gewinnen.
 - T-Zellen (im Labor) gentechnisch verändern – damit diese eine Immunreaktion gegen Krebs führen.
 - „veränderte“ T-Zellen dem Patienten zurückinfundieren.
- › 2018 Kymriah® Tisagenlecleucel (*akute lymphatische Leukämie*)
- › 2018 Yescarta® Axicabtagen-Ciloleucel (*Leukämie*)
- › 2021 Idecaptogene Vicleucel (*Multipler Myelom MM*)
- › Juno Therapeutics für 9 Milliarden US-Dollar von Celgene/BMS erworben.
- › GEMoAB Monoclonals GmbH Dresden – CAR-T-Zell Therapie der nächsten Generation (Modularer Aufbau)



Centrum für Integrierte Onkologie
Aachen Bonn Köln Düsseldorf



KREBSBERATUNGSSTELLE
DES TUMORZENTRUMS BONN e.V.



Leukämie
Initiative
Bonn e.V.



Gemeinsam gegen den Krebs.
Gemeinsam für das Leben.



ukb universitäts
klinikumbonn