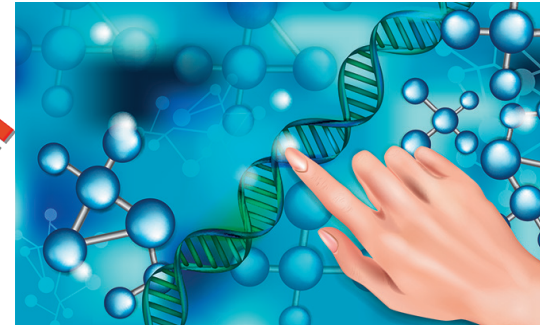
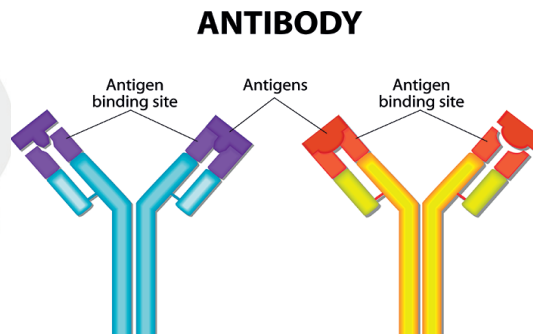
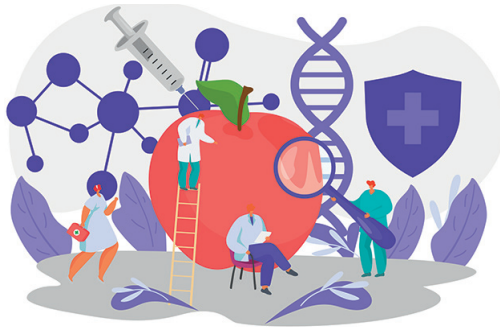




HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group



Haematology Nurses and
Healthcare Professionals (HNHCP)

Immuntherapie mit bispesifischen Antikörpern (BsAbs):

Eine Informationsquelle für
Fachkräfte des Gesundheitswesens

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns, „Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP) – Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern (BsAbs): Eine Informationsquelle für Fachkräfte des Gesundheitswesens“ vorstellen zu können.

Wie in vielen anderen Disziplinen ist es auch in der Hämatologie so, dass Entwicklungen einander in schneller Abfolge folgen. Zur Behandlung von Krebserkrankungen kommen verschiedene therapeutische Ansätze zur Anwendung, darunter chirurgische Eingriffe, Chemotherapien, Strahlentherapien, zielgerichtete Behandlungen, hämatopoetische Stammzelltransplantationen und die Immuntherapie. Um die Sicherheit und Nachhaltigkeit der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern zu gewährleisten, ist es von entscheidender Bedeutung, die physischen und psychologischen Aspekte der Patientenerfahrung zu berücksichtigen. Effektive Kommunikation und umfassendes Management werden von Patient/innen, ebenso wie von Pflegepersonen hoch geschätzt. All diese Entwicklungen haben zu wesentlichen Veränderungen in der Arbeit von Pflegekräften geführt: Die Anforderungen in Bezug auf theoretische Fachkenntnisse und Einblicke und die Fähigkeit, diese im Rahmen der täglichen Arbeit anzuwenden, steigen kontinuierlich.

Pflegekräfte und Fachkräfte des Gesundheitswesens finden in dieser Broschüre hilfreiche Informationen zur Erweiterung ihrer Kenntnisse im Bereich der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern, der Verabreichung dieser Therapie sowie des Erkennens und Behandelns von damit assoziierten Toxizitäten. Eine Gruppe von Pflegefachkräften im Bereich Hämatologie/ Onkologie, Hämatolog/innen und Patientenfürsprecher/innen hat gemeinsam dieses Programm entwickelt, das der Erweiterung der Kenntnisse in Bezug auf die Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern dient. Das Programm deckt Themen ab, die für die Vorgehensweise bei der Versorgung von Patient/innen, die eine Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern erhalten, und ihren Angehörigen relevant sind. Pflegekräfte sowie andere assoziierte Fachkräfte des Gesundheitswesens und Patientenorganisationen spielen eine wichtige Rolle in diesem Prozess und die Gruppe freut sich sehr, Ihnen die aktuellen Informationen und Empfehlungen für den Umgang mit dem einzigartigen langfristigen Management der Anforderungen von Patient/innen vorlegen zu können.

Das Lernprogramm „Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern: Eine Informationsquelle für Fachkräfte des Gesundheitswesens“ wird ermöglicht durch eine Lernförderung von Pfizer und Roche. Im Namen der Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group und der Fakultät, die an dieser Initiative gearbeitet hat, hoffen wir, dass das Lernprogramm zur Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern für Sie bei der Versorgung Ihrer Patient/innen, die eine Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern erhalten, hilfreich sein wird.

Mit freundlichen Grüßen,

Erik Aerts

Präsident

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

Die Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group bedankt sich bei folgenden Personen für ihre Mitarbeit und ihren Beitrag zu diesem Lernprogramm.

Fakultät:

Erik Aerts (Zürich, Schweiz)

Martina Bertschinger (Winterthur, Schweiz)

Jeremy Deuel (Zürich, Schweiz)

Jaap van Doesum (Groningen, Niederlande)

Chiara Dallatorre (Manchester, Vereinigtes Königreich)

Carol Krcmar (Deutschland)

Sara Ubovic (Zürich, Schweiz)

Natacha Bolaños – Lymphoma Coalition

Lorna Warwick – Lymphoma Coalition

Die pünktliche Fertigstellung dieses Lernprogramms zur Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern wäre ohne die redaktionelle Unterstützung von Carol Krcmar (Medizinjournalist) nicht möglich gewesen.

Das Lernprogramm „Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern: Eine Informationsquelle für Fachkräfte des Gesundheitswesens“ ist auch online verfügbar auf

www.hemcare.org

Datum der Erstellung: 11.2024

Copyright® 2024, by the HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Alle Rechte vorbehalten

Die Erstellung dieser Broschüre wurde unterstützt von Pfizer und Roche.



Inhalt

Vorwort	3
Modul I: Einführung in die Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern	7
Modul II: Wirkmechanismus bispezifischer Antikörper	15
Modul III: Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern bei der Behandlung von hämatologischen Malignomen	23
Modul IV: Verabreichung und Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern	31
Modul V: Neue Entwicklungen bei der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern zur Behandlung von hämatologischen Malignomen	49
Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern - Glossar	57



Modul I: Einführung in die Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern

Zusammenfassende Punkte:

- Bispezifische Antikörper (BsAbs) sind veränderte Antikörper, die zwei verschiedene Antigene oder zwei verschiedene Epitope desselben Antigens anvisieren.
- BsAbs kommen sowohl bei der Diagnose als auch bei der Therapie zum Einsatz, z. B. bei der Behandlung von soliden Tumoren und hämatologischen Malignomen.
- BsAbs sind serienmäßig produzierte Immuntherapiepräparate mit einem zuverlässigen Herstellungsprozess, der in der Regel kürzer ist als der für die CAR-T-Zell-Behandlung.
- Wie bei anderen Immuntherapien sind auch bei der BsAb-Behandlung die On-Target-/Off-Tumor-Nebenwirkungen ein großer Nachteil.

Modul I: Einführung in die Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern

- A. Einleitung
 - B. Historische Entwicklung
 - C. Einsatz von bispezifischen Antikörpern bei der Krebsbehandlung
 - D. Vergleich von bispezifischen Antigenen mit anderen Immuntherapien zur Krebsbehandlung
 - E. Allgemeine Nachteile bispezifischer Antigene
- Literaturverzeichnis

Modul I: Einführung in die Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern

Einleitung

Therapeutische Antikörper sind zu einem wichtigen Bestandteil der Krebsbehandlung geworden. Die Effektivität monoklonaler Antikörper hängt beispielsweise mit ihrer Spezifität und ihren Wirkmechanismen zusammen. Sie bieten beachtliche Verbesserungen, was die therapeutische Wirksamkeit betrifft, insbesondere bei Patient/innen, deren Erkrankung auf andere Formen der Behandlung nicht anspricht.

Wie der Name nahelegt, erkennt ein monoklonaler Antikörper in der Regel ein einzelnes Target. Dieser Wirkmechanismus ist jedoch angesichts der Komplexität der Tumorphathogenese, der klonalen Entwicklung und der Beteiligung multipler Mediatoren an den Signalpfaden, die das Tumorwachstum und/oder Rezidive vermitteln, unter Umständen nicht effektiv (Goebeler 2024). Die modulare Struktur monoklonaler Antikörper bildet gemeinsam mit den Fortschritten im Bereich der Protein-Engineering-Technologien die Grundlage für die Auswahl von Antikörperstrukturen und Proteinmodifikationen mit wünschenswerten funktionellen Eigenschaften und Bindungsspezifitäten, die zur Entwicklung von bispezifischen oder multispezifischen Antikörperwirkstoffen führen (Goebeler 2024).

Bispezifische Antikörper(BsAbs) sind Antikörper mit Bindungsstellen, die auf zwei verschiedene Antigene oder zwei verschiedene Epitope desselben Antigens ausgerichtet sind. BsAbs sind in der Lage, eine therapeutische Wirkung zu vermitteln, die über die natürlicher monospezifischer Antikörper hinausgeht, indem sie Immuneffektorzellen zu Krebszellen rekrutieren oder verschiedene Signalpfade mit einem einzelnen Molekül anvisieren. Ihre Einzigartigkeit ist auf ihre Fähigkeit, mehrere Wirkmechanismen gleichzeitig auszuführen, zurückzuführen (Klein 2024).

Kurz gesagt ist ein typischer Antikörper (der Immunglobulin-G- oder IgG-Klasse) ein Y-förmiges Protein mit zwei Bindungsstellen, die dasselbe Ziel erkennen. Diese Art von Antikörper kann sich an ein einzelnes Antigen binden und es neutralisieren. Der Begriff „monoklonal“ bedeutet, dass lediglich eine Antikörperspezies präsent ist. BsAbs sind veränderte monoklonale Antikörper, die zwei verschiedene Antigene gleichzeitig anvisieren, das heißt, dass jede Spitze des Y sich an ein anderes Antigen bindet. BsAbs können beispielsweise CD3-Rezeptorstellen auf T-Zellen und CD20-Rezeptorstellen auf B-Zellen gleichzeitig anvisieren und sich an diese binden und auf diese Weise CD3-positive T-Lymphozyten, die Tumorzellen zerstören, mit CD20-positiven B-Zell-Lymphomzellen verbinden.

Historische Entwicklung

Das ursprüngliche Konzept von BsAbs wurde erstmals in den 1960er Jahren von Alfred Nisonoff vorgestellt. Nisonoff kombinierte zwei verschiedene Antigen-Bindungsstellen in einem Molekül und erhielt so ein F(ab')₂-Molekül mit dualer Spezifität. Jahre später wurde die Hybridom-Technik erfunden, die das Problem der Produktion reiner monoklonaler Antikörper löste und ein neues Zeitalter der monoklonalen Antikörpertherapie einläutete. Weitere Entwicklungen in diesem Bereich folgten, jedoch kam der echte Durchbruch erst im Jahr 1996 mit der Knobs-into-Holes-Technologie. Hier wird eine kleinere Aminosäure durch eine größere Aminosäure (T336Y) in der CH₃-Region einer Antikörperkette ausgetauscht, um eine „knopfartige“ Struktur zu bilden und gleichzeitig eine größere Aminosäure in der anderen Kette durch eine kleinere Aminosäure ausgetauscht, um so eine „löchrige“ Struktur zu erzeugen (Y407T) (Ma 2021). Die nachfolgenden Fortschritte in der Antikörpertechnologie und -biologie ermöglichten eine kontinuierliche Weiterentwicklung der BsAb-Erzeugung im Labor sowie deren Einsatz in der Immuntherapie zur Krebsbehandlung.

Aufgrund ihrer Spezifität und ihrer Wirkmechanismen sind monoklonale Antikörper eine Schlüsselkomponente der Krebsbehandlung. Monoklonale Antikörper, die ebenfalls im Labor hergestellt werden, verfügen über verschiedene Wirkmechanismen, darunter das „Flagging“ von Krebszellen zur Auslösung einer Immunreaktion, die im Anschluss die Krebszellen zerstört und so das Wachstum der Krebszellen verhindert oder das Blockieren von Immunsystem-Inhibitoren durch diese Wirkstoffe, so dass das Immunsystem ordnungsgemäß funktionieren und Krebszellen abtöten kann. Monoklonale Antikörper können jedoch lediglich ein Antigen anvisieren. Die klinische therapeutische Wirkung von BsAbs ist daher aufgrund ihrer Fähigkeit, zwei Antigene anzuvisieren, gegenüber der Wirkung monoklonaler Antikörper überlegen, insbesondere weil sie in der Lage sind, Immuneffektorzellen an Tumorzellen zu binden.

Catumaxomab war der erste BsAb, der 2009 zur Behandlung von malignem Aszites zugelassen wurde. Dieser Wirkstoff wurde im Jahr 2013 aus einer Vielzahl von Gründen vom Markt genommen. 2014 erhielt Blinatumomab die Zulassung für die Behandlung von rezidivierender/refraktärer (r/r) akuter lymphoblastischer B-Zell-Leukämie (B-ALL) und 2017 wurde Emicizumab, das als Faktor-VIII-Mimetikum wirkt, indem es die Faktoren IX und X verbindet, zur Behandlung von Hamophilie-A zugelassen (Surowka 2014).

Aufgrund des Interesses an diesen Molekülen und der technologischen Fortschritten, die es braucht, um sie herzustellen, sind über 100 BsAbs in klinische

Modul I: Einführung in die Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern

Studien gelangt und seit 2021 gibt es eine hohe Quote an Zulassungen von Medikamenten. Im Zeitraum von 2021 bis 2023 wurden elf neuartige BsAbs von Gesundheitsbehörden in den USA, Europa, Japan und/oder China zugelassen. Von diesen elf Wirkstoffen wurden neun für die Behandlung von Krebs und von diesen neun Wirkstoffen wiederum sieben für die Behandlung von hämatologischen Malignomen zugelassen (Tabelle 1).

Im Allgemeinen haben die Fortschritte und die Ausweitung der therapeutischen Optionen zu einer Verbesserung der Prognose und des Gesamtüberlebens vieler Patient/innen mit hämatologischen Malignomen geführt, insbesondere bei solchen Patient/innen, bei denen es nach der Behandlung zu Rezidiven und Rückfällen kommt. Jedoch kann die Verfügbarkeit zusätzlicher Optionen es den Fachkräften des Gesundheitswesens und Patient/innen erschweren, den Überblick über Behandlungsmöglichkeiten zu behalten und eine Behandlung auszuwählen.

Die Fortschritte im Bereich Antikörper-Engineering und das bessere Verständnis der Antikörperbiologie unterstützten die Entwicklung von BsAbs. Im Gegensatz zu anderen Krebstherapien sind der Einsatz von BsAbs vielfältig und die potenzielle Kombination von Targets flexibel.

Einsatz von bispezifischen Antikörpern bei der Krebsbehandlung

Neben der Krebstherapie kommen BsAbs auch bei der Behandlung von Erkrankungen wie Hämophilie-A und Diabetes und bei ophthalmologischen Krankheiten zum Einsatz.

Bei der Krebstherapie besteht die Hauptstrategie darin, BsAbs einzusetzen, um Immunzellen präzise anzuvisieren und zu reaktivieren, die Regulierung der Aktivierung von Immunzellen zu unterstützen, die Funktionsweise von Immunzellen feinzustimmen, die Toleranz von Immunzellen zu verbessern und die Rückkehr zur Immunhomöostase zu fördern [siehe Modul 2 und 3].

Laut einem Anfang 2024 veröffentlichten Artikel laufen derzeit über 300 klinische Studien zu mehr als 200 verschiedenen bispezifischen Molekülen, von denen 75 % zur Behandlung solider Tumore und 25 % zur Behandlung von hämatologischen Malignomen eingesetzt wurden (Klein 2024). Eine signifikante Anzahl an BsAbs befindet sich in späteren Phasen (2 und 3) klinischer Studien.

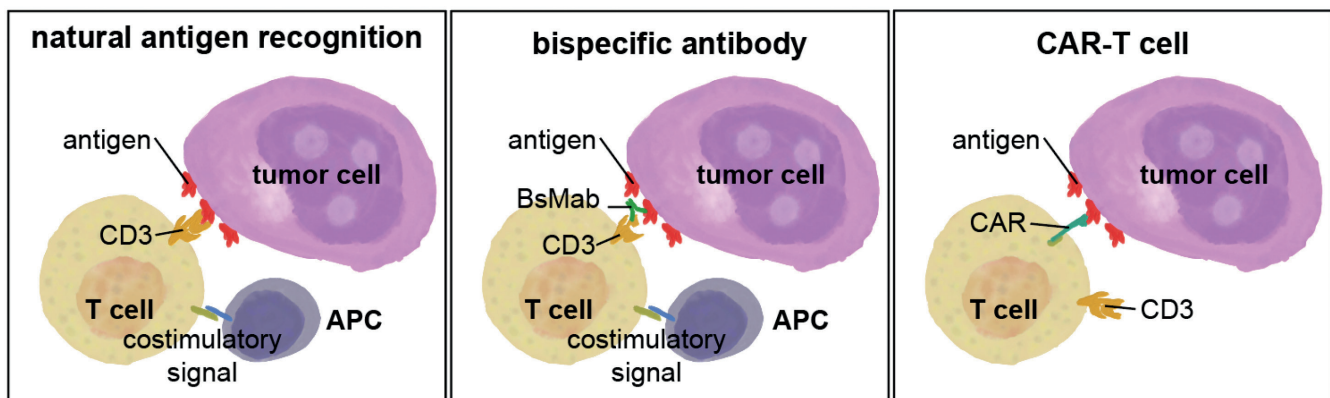


Abbildung 1: Vergleich der T-Zell-vermittelten Abtötung von Tumorzellen. Im Rahmen der natürlichen Antigen-Erkennung erkennt eine zytotoxische T-Zelle eine Tumorzelle, die ein Antigen mit einem für das Antigen spezifischen CD3-Rezeptor exprimiert. Eine weitere Zelle des Immunsystems, die antigenpräsentierende Zelle (APC) muss die T-Zelle co-stimulieren, indem sie einen co-stimulierenden Rezeptor auf der T-Zelle, z. B. CD28, aktiviert und in der Regel muss eine weitere T-Zelle ein co-stimulierendes Signal generieren (z. B. CD28 oder 4-1BB). Die Schlüsselkomponente dieses Systems ist die Spezifität des CD3-Rezeptors in Bezug auf das Tumor-Antigen. Ist ein solcher spezifischer CD3-Rezeptor nicht vorhanden, kann die Tumorzellerkennung mit einem bispezifischen Antikörper (BsAb) künstlich erzeugt werden, indem ein CD3 über eine seiner Bindungsstellen an die T-Zellen und über die andere Bindungsstelle des Antikörpers an das Tumorantigen gebunden wird. Für die vollständige T-Zell-Aktivierung braucht es jedoch ein co-stimulierendes Signal einer weiteren Zelle (z. B. APC). CAR-T-Zellen verfügen über einen chimären Antigen-Rezeptor (CAR). Dieser Rezeptor wird in das Genom der CAR-T-Zelle transfundiert und künstlich gestaltet. Er erkennt das Tumorantigen und umgeht den natürlichen CD3-Rezeptor der T-Zelle vollständig. Darüber hinaus enthält der CAR eine co-stimulierende Domäne, sodass ein co-stimulierendes Signal von einer anderen Zelle nicht benötigt wird, und ermöglicht die Selbstaktivierung der T-Zelle bei der Antigenerkennung.

Modul I: Einführung in die Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern

Vergleich von bispezifischen Antigenen mit anderen Immuntherapien zur Krebsbehandlung

Für die chimäre Antigenrezeptor-T-Zell-Therapie (CAR-T) werden Lymphozyten aus dem peripheren Blut von Patient/innen im Rahmen der Leukapherese extrahiert. Die T-Zellen in den extrahierten Lymphozyten werden expandiert und mit Hilfe von Gentechnologie in den chimären Antigenrezeptor transfiziert. Die transfizierten T-Zellen, die nunmehr zu CART-T-Zellen geworden sind, werden in vitro expandiert und dem Patienten bzw. der Patientin per Infusion zurückgegeben. Dieser Vorgang kann mehrere Wochen dauern und läuft patientenspezifisch ab, das heißt, die CAR-T-Zell-Therapie wird stets an den einzelnen Patienten bzw. die einzelne Patientin angepasst und die Infusion kann keinem anderen Patienten bzw. keiner anderen Patientin verabreicht werden.

Die modifizierten und retransfundierte CAR-T-Zellen können alle Zellen erkennen, die das Ziel-Antigen exprimieren (On-Target-Effekt), unabhängig davon, ob es sich dabei um Krebszellen (On-Target-on-Tumor) oder physiologische Zellen (On-Target-off-Tumor) handelt. Anti-CD19-CAR-T-Zellen erkennen beispielsweise Krebszellen, die CD19 exprimieren [wie Precursorzellen der akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie (ALL) oder des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL)], aber auch die meisten physiologischen B-Zellen, da diese meistens CD19 exprimieren.

Im Gegensatz zur CAR-T-Zell-Therapie können BsAbs im Voraus hergestellt werden und werden nicht für einen konkreten Fall sondern in Masse produziert. Bei BsAbs handelt es sich außerdem nicht um lebende Zellen, das heißt, sie können länger gelagert werden und stehen damit serienmäßig zur Verfügung. Darüber hinaus ist es bei bispezifischen T-Zell-Engagern (BiTEs, die Kategorie von BsAbs, die für die Behandlung von hämatologischen Malignomen am häufigsten zum Einsatz kommt) nicht erforderlich, vor der Verabreichung eine Konditionierungstherapie zu durchlaufen. Ein wesentlicher Unterschied zwischen der BsAb- und der CAR-T-Zell-Therapie ist die co-stimulierende Aktivität von CAR-T-Zellen, die BsAbs derzeit nicht aufweisen. Zur Ansprache von T-Zellen werden zwei Signale benötigt – die Antigen-Erkennung und ein co-stimulierendes Signal. Beide Signale werden im CAR von CAR-T-Zellen erzeugt, während BsAbs lediglich die Antigen-Erkennung ermöglichen können, indem sie das Ziel-Antigen mit dem CD3-Rezeptor von T-Zellen verbinden, und sich in Bezug auf die co-stimulierende Aktivierung auf das Mikroumfeld verlassen (**Abbildung 1**). In der Folge weisen BsAbs eine geringere Anti-Tumoraktivität auf als CAR-T-Zellen, bringen aber auch ein geringeres Risiko

von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) mit sich (Subklewe 2021; Moon 2022), ebenso wie ein geringeres Risiko des Antigenverlusts auf der Tumorzelle (Cho 2022).

BsAbs unterscheiden sich dahingehend von monoklonalen Antikörpern, dass sie zwei Antigene gleichzeitig binden. Das Binden oder Blockieren multipler Targets kann sich vorteilhaft auf das Aufhalten der Erkrankung auswirken, da die meisten Erkrankungen komplizierte und facettenreiche Auswirkungen auf den gesamten Körper haben. Die Fähigkeit, zwei oder mehr Antigene gleichzeitig anzuvisieren, kann das Risiko der Medikamentenresistenz und der Progression des Tumors im Vergleich zum monoklonalen Antikörper, der lediglich ein Antigen anvisiert, senken. Im Vergleich zu monoklonalen Antikörpern bieten BsAbs Vorteile in Bezug auf überlegene zytotoxische Effekte (Schmid 2019).

BsAbs können eine alternative Behandlungsmethode bei älteren Krebspatient/innen darstellen, weil bei diesen aufgrund der fehlenden co-stimulierenden Aktivität relativ niedrige Raten von CRS in fortgeschrittenem Stadium (\geq Stadium 3) und des Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) auftreten. Darüber hinaus sind sie aufgrund der Verfügbarkeit als standardmäßige Behandlung eine hilfreiche und bequeme Option für onkologische Praxen (Gurumurthi 2023) und stehen Patient/innen, bei denen eine Verzögerung des Behandlungsbeginns nicht angeraten ist, freier zur Verfügung. Bei BsAbs ist eine Chemotherapie in Form der Lymphodepletion nicht erforderlich (was bei der CAR-T-Zell-Therapie derzeit der Fall ist) und die Dosis lässt sich an die Anforderungen einzelner Patient/innen anpassen.

Welche Behandlung kostengünstiger ist, wird derzeit diskutiert; beide Behandlungen werden mit einer hohen finanziellen Toxizität assoziiert (Subklewe 2021). BiTEs schneiden im Vergleich zu CAR-T-Zellen besser ab, wenn Produktionskosten, Logistik, Behandlung, Dauer der Hospitalisierung in Tagen sowie kurz- und langfristige unerwünschte Ereignisse berücksichtigt werden (Subklewe 2021). Es werden Daten zum langfristigen Ansprechen auf die BiTEs- und CAR-T-Zell-Therapie benötigt, um die Kosteneffektivität dieser neuartigen Behandlungen einschätzen zu können (Subklewe 2021).

Allgemeine Nachteile bispezifischer Antigene

Ähnlich wie bei monoklonalen Antikörpern sind auch bei der BsAb-Behandlung die On-Target-/Off-Tumor-Nebenwirkungen ein großer Nachteil. Mit diesem Begriff wird die Verbindung von Effektor-T-Zellen mit physiologischen Zellen, die das Tumorantigen exprimieren, beschrieben (z. B. CD19 auf physiologischen B-Zellen).

Modul I: Einführung in die Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern

Tabelle 1. Zugelassene bispezifische Antikörper und bispezifische Antikörper, die derzeit einer behördlichen Überprüfung bezüglich der Behandlung von hämatologischen Malignomen unterzogen werden

Handelsbezeichnung (Eigename)	Targets	Wirkmechanismus	Indikation
Zugelassen			
Blinicyto (Blinatumomab)	CD19 x CD3ε	T-Zell-Engager	B-Zell ALL
Lunsumio (Mosunetuzumab)	CD20 x CD3ε	T-Zell-Engager	Rezidivierendes/refraktäres/follikuläres Lymphom
Columvi (Glofitamab)	CD20 x CD3ε	T-Zell-Engager	Rezidivierendes/refraktäres DLBCL
Epkinly (Handelsbezeichnung in den USA) Tepkinly (Handelsbezeichnung in Europa) (Epcoritamab)	CD20 x CD3ε	T-Zell-Engager	Rezidivierendes/refraktäres DLBCL
Tecvayli (Teclistamab)	BCMA x CD3ε	T-Zell-Engager	Rezidivierendes/refraktäres MM
Elrexio (Elranatamab)	BCMA x CD3ε	T-Zell-Engager	Rezidivierendes/refraktäres MM
Talvey (Talquetamab)	GPRC5D x CD3ε	T-Zell-Engager	Rezidivierendes/refraktäres MM
Behördliche Überprüfung läuft			
n.z. (Linvoseltamab)	BCMA x CD3ε	T-Zell-Engager	Rezidivierendes/refraktäres MM
n.z. (Odronextamab)	CD20 x CD3ε	T-Zell-Engager	Rezidivierendes/refraktäres DLBCL
ALL: akute lymphoblastische Leukämie (acute lymphoblastic leukemia); BCMA: B-Zell-Maturationsantigen (B-cell maturation antigen); BsAbs: bispezifische Antikörper (bispecific antibodies); CD: Differenzierungs-Cluster (cluster of differentiation); DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B cell lymphoma); MM: multiples Myelom (multiple myeloma) Übernommen von: Surowka 2024			

Diese Nebenwirkung kann zu einem signifikanten CRS führen und die Verabreichung einer Erstbehandlung in einem stationären Setting oder in seltenen Fällen auch die Aufnahme auf eine Intensivstation erforderlich machen (Gurumurthi 2023) [siehe Modul 4]. Nach dem ersten Behandlungszyklus werden jedoch die meisten Zellen, die das Zielantigen exprimieren, eliminiert, was das CRS-Risiko in nachfolgenden Zyklen signifikant reduziert und das Management in einem ambulanten Setting ermöglicht. Die enge Patientenüberwachung während der Behandlung ist von essenzieller Bedeutung, um schwerwiegendere Reaktionen zu erkennen und zu verhindern. Alternativ sollten Patient/innen während der ersten ein oder zwei

Zyklen in Zelltherapiezentren behandelt werden, gefolgt von der Verlegung in ambulante onkologische Kliniken zur Fortführung der Behandlung [siehe Modul 4].

Bisher gibt es zu den langfristigen Auswirkungen von BsAbs, z. B. zum Risiko der Immunogenität, oder zur Entstehung von Antikörpern gegen Medikamente, die eine Kreuzreaktion mit einem verbundenen Präparat auslösen könnten, kaum Belege (Bogdanowicz 2024), wenngleich das Risiko solcher unerwünschten Auswirkungen angesichts der derzeitigen vollständig humanisierten Antikörpertechnologie als sehr gering erachtet wird.

Modul I: Einführung in die Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern

Literaturverzeichnis

Bogdanowicz A, Wojas-Krawczyk K, Krzyzanowska N, Krawczyk P. Double hit—bispecific antibodies in cancer therapy. *Onc Clin Prac* 2024. DOI: 10.5603/ocp.98901

Cho S-F, Yeh T-J, Anderson KC, Tai Y-T. Bispecific antibodies in multiple myeloma treatment: a journey in progress. *Front Oncol* 2022; 12: 1032775. doi: 10.3389/fonc.2022.1032775

Goebeler M-E, Stuhler G, Bargou R. Bispecific and multispecific antibodies in oncology: opportunities and challenges. *Nature Reviews Clin Oncol* 2024; 31:1-22

Gurumurthi A, Westin J, Subklewe M. The race is on: bispecific vs CAR T cells in B-cell lymphoma. *Blood Advances* 2023; 7(19):5713-6

Klein C, Brinkmann U, Reichert JM, Kontermann RE. The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery* 2024; 23:301-319. doi-org.eaccess.tum.edu/10.1038/s41573-024-00896-6

Ma J, Mo Y, Tang M, et al. Bispecific antibodies: from research to clinical application. *Frontiers in Immunology* 2021; 12:626616. doi: 10.3389/fimmu.2021.626616

Moon D, Tae N, Park Y, Lee S-W, Kim DH. Development of bispecific antibody for cancer immunotherapy: focus on T cell engaging antibody. *Immune Netw* 2022; 22(1):e4

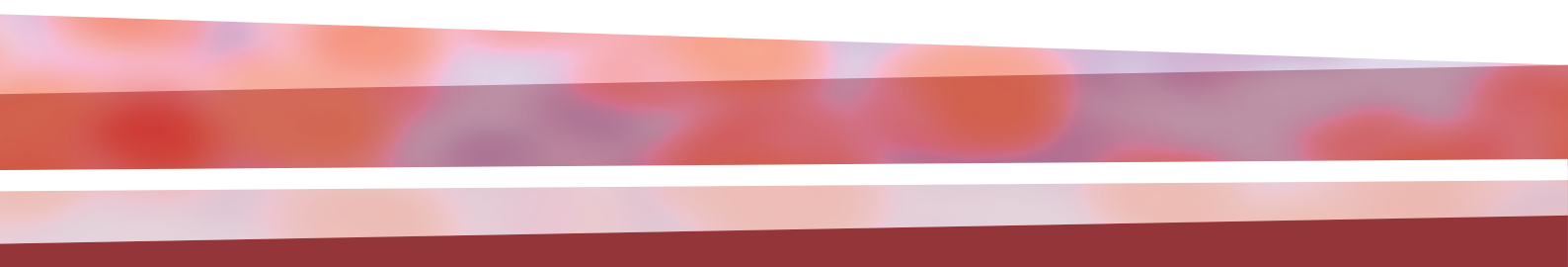
Schmid AS, Neri D. Advances in Antibody Engineering for Rheumatic Diseases. *Nat Rev Rheumatol* (2019) 15(4):197–207. doi: 10.1038/s41584-019-0188-8

Subklewe M. BiTEs better than CAR T cells. *Blood advances* 2021; 5(2):607-612

Surowka M, Klein C. A pivotal decade for bispecific antibodies? *mAbs* 2024; 16:1, 2321635. doi: 10.1080/19420862.2024.2321635

Notizen

A series of horizontal dotted lines for writing notes.



Zusammenfassende Punkte:

- Durch angeborene (auch als unspezifisch, natürlich oder nativ bezeichnet) und adaptive (auch als erworben bezeichnet) Immunität erkennt und eliminiert das Immunsystem eine Reihe von Pathogenen.
- Zytokine, kleine Proteine, die an der Zellkommunikation beteiligt sind, können im Rahmen der Reaktion des Immunsystems auf eine Infektion oder Immuntherapie überproduziert werden, was systemische Symptome auslöst.
- T-Zellen können von BsAbs aktiviert werden, um infizierte Zellen oder Krebszellen zu zerstören.
- Bei der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern (BsAbs) werden zwei verschiedene, auf der Zelloberfläche exprimierte Targets erkannt: CD3 auf der Oberfläche der T-Zellen und weitere Antigene, die auf der Oberfläche maligner Zellen exprimiert werden.
- Bispezifische Antikörper, die T-Zellen ansprechen (oder BiTES) sind die häufigste Art von BsAb, die derzeit zur Behandlung von hämatologischen Malignomen zum Einsatz kommen.

A. Übersicht über das Immunsystem

- i. Angeborene Immunität
- ii. Adaptive Immunität

B. Wirkmechanismus der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern

- i. Wirkmechanismus von BsAbs mit T-Zellen ansprechender Aktivität
- ii. BsAbs-Formate
- iii. Targets der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern

Literaturverzeichnis

Übersicht über das Immunsystem

Die Hauptaufgabe des Immunsystems ist die Verteidigung des Körpers gegen Pathogene. Durch die Immunüberwachung werden alle Ziele oder Targets, die als körperfremd erkannt werden, angegriffen und eliminiert. Zu den Targets zählen nicht nur mit Pathogenen wie Viren, Bakterien, Parasiten oder harmlosen Umgebungssubstanzen infizierte Zellen, sondern auch transformierte (z. B. maligne) Zellen, die **Antigenität** und damit Immunogenität durch Expression von **Neo-Antigenen**, die vom Immunsystem als körperfremd erkannt werden können, erwerben (Sharpe 2015). Alle Substanzen, die vom Immunsystem als körperfremd erkannt werden, wirken als Auslöser der Immunreaktion.

Das Immunsystem verfügt über zwei Hauptkomponenten für die Erkennung und Eliminierung von Pathogenen:

1. die angeborene Immunität, auch als unspezifische, natürliche oder native Immunität bezeichnet, die primitivere Elemente des Immunsystems, darunter **Makrophagen**, natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und antigenpräsentierende Zellen (APCs) umfasst, und
2. die adaptive oder erworbene Immunität, die T- und B-Zellen umfasst (**Abbildung 1**).

Die Interaktion des Immunsystems mit der Entstehung von Krebs ist komplex. Wenngleich das Immunsystem in der Lage ist, das Wachstum von Krebszellen zu verhindern oder zu verlangsamen, können Krebszellen ihrer Erkennung und Zerstörung ausweichen. Beispielsweise:

- können sie genetische Veränderungen durchlaufen, die sie für das Immunsystem weniger sichtbar machen,
- verfügen sie über Proteine auf ihrer Oberfläche, die die Immunzellen deaktivieren,
- sorgen sie für die Transformation normaler Zellen in der Umgebung des Tumors, so dass diese die Reaktion des Immunsystems auf die Krebszellen stören.

Für die Zwecke dieser Einleitung folgt hier eine kurze Darstellung der Rollen von T- und B-Zellen innerhalb des Immunsystems in Bezug auf die Anwendung der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern.

Angeborene Immunität

Das angeborene Immunsystem wird sofort oder innerhalb weniger Stunden nach der Erkennung eines eindringenden Pathogens oder von Zellen, die als nicht „normal“ erkannt werden, aktiviert. Die angeborene Immunreaktion ist ein antigenunabhängiger oder unspezifischer Verteidigungsmechanismus. Lange wurde davon ausgegangen, dass die angeborene Immunität nicht über ein Gedächtnis verfügt, um dasselbe Pathogen bei einer zweiten Exponierung wiederzuerkennen. In

der jüngeren Vergangenheit haben Wissenschaftler/innen jedoch herausgefunden, dass die angeborene Immunreaktion adaptive Eigenschaften umfasst, die mit dem immunologischen Gedächtnis vergleichbar sind.

Die Hauptfunktion der angeborenen Immunität ist die Anziehung von Immunzellen zu Infektions- und Entzündungsherden über die Produktion von Zytokinen. Zytokine sind kleine Proteine, die an der Zellkommunikation beteiligt sind. Das Immunsystem setzt verschiedenen Zytokine für die Signalisierung von Zellwachstum, -aktivierung und -funktion ein (**Kasten 1**). Diese unterscheiden sich nicht nur in Bezug auf den Zelltyp, den sie produzieren (z. B. Makrophagen, Mastzellen oder Neutrophile), sondern auch in Bezug auf den Zelltyp, der sie erkennen kann und die Wirkung, die sie auslösen.

Kasten 1. Kategorien von Zytokinen

- **Kolonie-stimulierende Faktoren (CSF)**: von essenzieller Bedeutung für die Zellentwicklung und -differenzierung
- **Interferone**: hemmen die Virusreplikation und modulieren die Immunreaktion; werden für die Aktivierung von Immunzellen benötigt. Das Typ-I-Interferon vermittelt die antivirale Immunreaktion; das Typ-II-Interferon ist für die antibakterielle Reaktion zuständig
- **Interleukine**: geben kontextspezifische Anweisungen zur Aktivierung oder Hemmung von Reaktionen
- **Chemokine**: werden an bestimmten Stellen im Körper oder am Infektionsherd produziert, um Immunzellen anzuziehen. Unterschiedliche Chemokine ziehen verschiedene Immunzellen zum Infektionsherd
- **Tumornekrosefaktor (TNF)**: Familie von Zytokinen, die die Immunzellproliferation und -aktivierung stimuliert; von entscheidender Bedeutung für die Aktivierung der Entzündungsreaktion

Zytokine agieren auf drei Arten:

- **Zellaktivierung**: Zytokine leiten T-Zellen zu einem Infektionsherd oder einer Zellunregelmäßigkeit und können die mit der Entzündung verbundenen Prozesse verstärken oder abschwächen.
- **Zelldifferenzierung**: Zytokine können unreife Zellen dazu anleiten, sich zu einem bestimmten Zelltyp zu entwickeln, beispielsweise zu weißen Blutkörperchen, die die Infektion bekämpfen können.
- **Zellproliferation**: Zytokine können die Replikation von Zellen anleiten, beispielsweise weiße Blutkörperchen zur Reproduktion anregen.

Modul II: Wirkmechanismus bispezifischer Antikörper

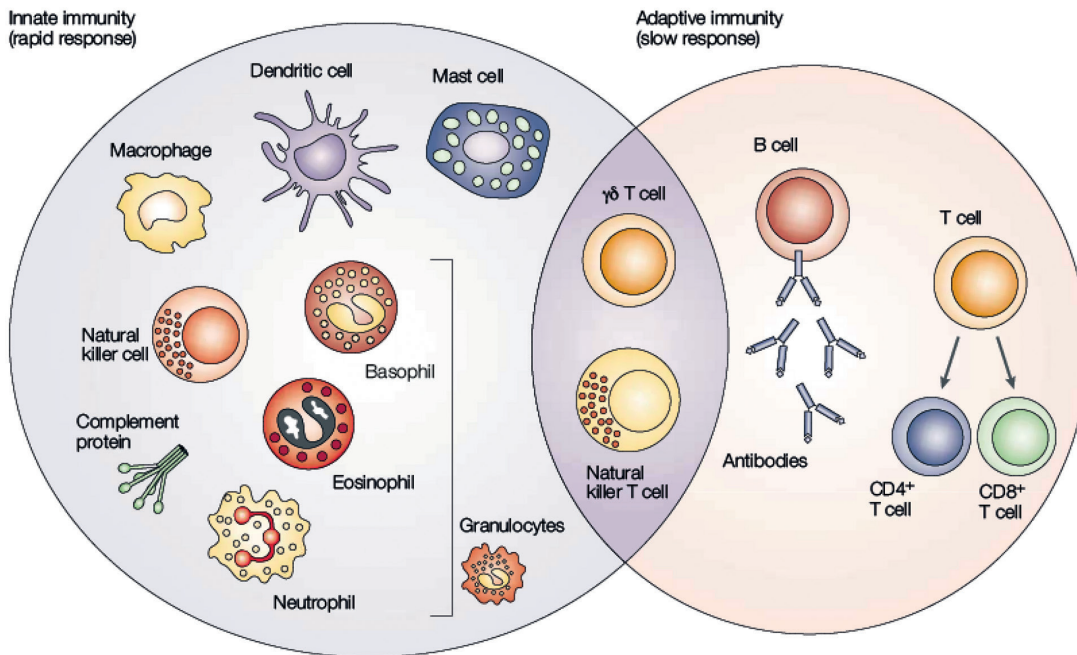


Abbildung 1. Übersicht über alle Zelltypen des angeborenen und adaptiven Immunsystems. Alle Zellen werden im Knochenmark aus multipotenten Stammzellen gewonnen. Das angeborene Immunsystem besteht aus einer Reihe von Zellen sowie zahlreichen löslichen Faktoren und Proteinen. Das adaptive Immunsystem besteht aus Antikörpern, B-Zellen sowie CD4+- und CD8+-Zellen, die eine hochspezifische Reaktion auf ein bestimmtes Ziel ermöglichen.

Quelle: Sharpe 2015; Dranoff 2004

Darüber hinaus:

- **Proinflammatorische Zytokine** lösen eine Entzündung aus oder verstärken sie, indem sie Botschaften weiterleiten, die die Immunreaktion zur Abwehr von Angriffen koordinieren.
- **Antiinflammatorische Zytokine** stoppen oder schwächen die Entzündung, indem sie Botschaften weiterleiten, die eine umfassende Immunreaktion, die zu Gewebeschäden führen kann, verhindern.

Zu den Immunzellen, die Zytokine freisetzen, zählen:

- Makrophagen
- Dendritische Zellen
- T- und B-Lymphozyten
- Monozyten
- Neutrophile

- Basophile
- Eosinophile
- Mastzellen

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) tritt auf, wenn eine Überproduktion von Zytokinen als Reaktion auf eine Infektion oder auf die Immuntherapie vorliegt [siehe Modul 4].

Adaptive Immunität

Das adaptive Immunsystem umfasst T-Zellen und B-Zellen. Im Gegensatz zu den Zellen des angeborenen Immunsystems können T- und B-Zellen spezifische Eigenschaften von Pathogenen und/oder Krebszellen erkennen, beispielsweise liefert die DNA Anweisungen für das Wachstum, das Überleben und die Reproduktion von Zellen. Eine Veränderung in der DNA kann dazu führen, dass Zellen sich schneller teilen und in bestimmten Fällen

auch Malignome auslösen. Die DNA kann sich auch auf die Zellproteinproduktion auswirken. T- und B-Zellen können subtile Unterschiede in der Zellfunktion und -struktur erkennen und dann die Zellen als schädlich oder anormal identifizieren.

Mehrere Schritte müssen ausgeführt werden, bevor es zur Aktivierung von T-Zellen kommt:

1. Eine antigenpräsentierende Zelle (APC) des angeborenen Immunsystems lokalisiert einen Eindringling und verarbeitet dessen Antigene zu einem Protein, dem so genannten Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC). T-Zellen können Antigene eines Eindringlings nur dann erkennen, wenn sie an den MHC gebunden sind.
2. Mit ihrem T-Zell-Rezeptor (CD3) bindet sich die T-Zelle an einen der beiden MHC-Typen: MHC-I oder MHC-II. Beide werden von CD3 erkannt; für die Bindung wird jedoch ein zusätzlicher Co-Rezeptor benötigt. Bei zytotoxischen T-Zellen bindet sich CD8 spezifisch an MHC-I, während bei T-Helferzellen die Bindung zwischen CD4 und MHC-II erfolgt. Wenngleich nahezu alle Zellen MHC-I exprimieren, ist dies in Bezug auf MHC-II nur bei APC der Fall.
3. Für die vollständige Aktivierung der T-Zelle braucht es ein zusätzliches co-stimulierendes Signal einer Bystander-Zelle oder der APC selbst. Typischerweise wird der CD28-Rezeptor auf T-Zellen durch CD80 oder CD86 auf APCs aktiviert, aber auch der 4-1BB-Rezeptor (CD137) auf T-Zellen kann aktiviert werden, um die Co-Stimulation zu ermöglichen. Eine aktivierte zytotoxische T-Zelle tötet infizierte Zellen oder Krebszellen ab. Eine aktivierte T-Helferzelle sendet Signale an andere Immunzellen, um deren Aktivierung zur Bekämpfung des Eindringlings zu initiieren.

Wirkmechanismus der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern

Das Feld der rekombinanten BsAbs, die auf diagnostische und therapeutische Zwecke ausgerichtet sind, hat sich durch die kontinuierliche Entwicklung von Engineering-Technologien verändert, was zu einer Vielzahl von BsAbs mit variierenden Größen, Halbwertszeiten, Valenz, Flexibilität und Permeabilität geführt hat (Hosseini 2021). Rekombinante DNA-Technologie ist mittlerweile die am häufigsten genutzte Technik für die BsAb-Produktion.

Bispezifische Antikörper sind eine innovative Medikamentenklasse für die Immuntherapie, ausgerichtet auf das gleichzeitige Erkennen zweier verschiedener Targets, die auf der Zelloberfläche exprimiert werden. Diese beiden Targets werden als Antigene

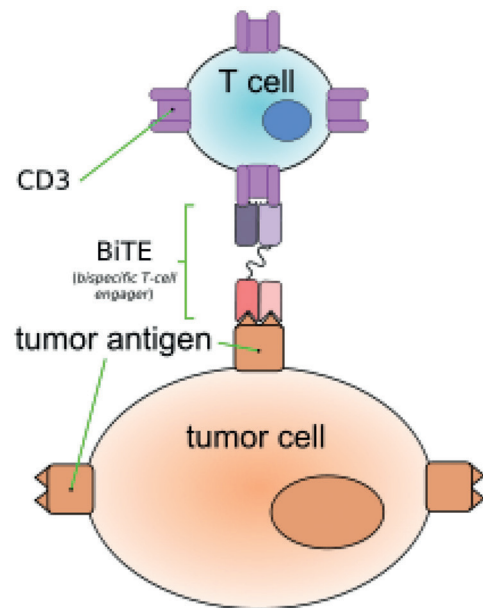


Abbildung 2. Ein BiTE verbindet eine T-Zelle mit einer Tumorzelle. Eine Hauptvoraussetzung für eine erfolgreiche BiTE-Therapie ist die Identifizierung geeigneter tumorassoziierter Antigene, die auf Target-Zellen, jedoch nicht auf normalen Zellen exprimiert werden, um die On-Target-off-Tumor-Toxizität zu vermeiden.

bezeichnet. Im Rahmen dieses Vorgangs können BsAbs mehrere physiologische oder Anti-Tumor-Reaktionen verursachen, die sowohl eigenständig als auch verbunden ablaufen können. Die synergistischen Eigenschaften von BsAbs können daher mehr signifikante Auswirkungen der Behandlung erzeugen als monoklonale Antikörper.

Die meisten BsAbs, die der Immuntherapie zur Behandlung von Krebs zum Einsatz kommen, haben einen Wirkmechanismus, der die durch T-Zellen gesteuerte natürliche oder endogene Immunität über das BsAb-gesteuerte Ansprechen, die Aktivierung und die Rekrutierung von Immunzellen einbezieht (Klein 2024). Die für die hämatologische Onkologie relevantesten dieser Typen sind Effektorzell-Engager, einschließlich T-Zell-Engager. Zu den Faktoren, die Einfluss auf die Fähigkeit von BsAbs, Tumorzellen abzutöten, nehmen können, zählen die antigen-bindende Affinität, die molekulare Größe, die Flexibilität, die Mobilität, die Lokalisierung des Epitops auf der Zelloberfläche, das BsAb-Format, die Einfachheit der immunologischen Synapsenbildung, das Gleichgewicht zwischen co-stimulierenden und co-inhibitorischen Molekülen, die die T-Zell-Aktivierung beeinflussen und der Rückstand oder die begleitende Präsenz von anderen therapeutischen Antikörpern, die zu einer sterischen Hinderung führen kann (Falchi 2023).

Modul II: Wirkmechanismus bispezifischer Antikörper

Tabelle 1. Targets der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern

Target	Definition	BsAb / Indikation
CD3	T-Zell-Rezeptor auf der Oberfläche von T-Zellen und bestimmten NKT-Zellen	T-Zellen-bindender Teil der meisten T-Zell-Engager
CD19	Ein Protein, das während allen Phasen des B-Zell-Entwicklungsprozesses auf der Oberfläche von B-Zellen vorkommt. Es wird auch von einigen Plasmazellen exprimiert. CD19 hat zwei wichtige Aufgaben: Es agiert als Adaptorprotein für die Rekrutierung zytoplasmischer Signalproteine zur Zellmembran und es agiert innerhalb des CD19-/CD21-Komplex zur Senkung der Schwelle für die B-Zell-Rezeptor-Signalfade. Weil es in allen B-Zellen vorkommt, ist es ein Biomarker für die B-Lymphozyten-Entwicklung. Wird auch auf vaskulären Zellen des Gehirns exprimiert und ist möglicherweise ursächlich für das schwere ICANS (Parker 2020).	Blinatumomab B-Zell ALL
CD20	Ein Marker für B-Zell-Malignome (d. h. B-Zell-Lymphome, chronische lymphatische B-Zell-Leukämie). Wird von reifen B-Zellen in allen Entwicklungsphasen und auf malignen B-Zellen exprimiert. Das Anvisieren von malignen Lymphomzellen und die Auslöschung von reifen B-Zellen resultiert in einer signifikanten, jedoch handhabbaren Immunsuppression aufgrund des Absinkens des Antikörperspiegels; nach Jahren kann sich eine Erholung einstellen.	Mosunetuzumab, Glofitamab, Epcoritamab Rezidivierendes/refraktäres/ follikuläres Lymphom, rezidivierendes/ refraktäres DLBCL
BCMA	Ein Mitglied der Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor (TNFR) Superfamilie. Wird vorzugsweise von reifen B-Lymphozyten exprimiert, mit minimaler Expression in hämatopoetischen Stammzelle oder nicht-hämatopoetischem Gewebe. Für das Überleben von langlebigen Plasmazellen im Knochenmark von essenzieller Bedeutung. Überexpression und BCMA-Aktivierung werden mit MM-Progression assoziiert.	Teclistamab, Elranatamab Rezidivierendes/refraktäres MM
GPRC5D	G-Protein-gekoppelter Rezeptor, Klasse C, Gruppe 5, Mitglied D, wird auf Plasmazellen mit einem Zellphänotyp exprimiert und in normalen B-Zellen, T-Zellen oder natürlichen Killerzellen wenig bis gar nicht exprimiert. Die spezifische Funktion ist noch zu bestimmen.	Talquetamab Rezidivierendes/refraktäres MM

Wirkmechanismus von BsAbs mit T-Zell-Engager-Aktivität

BsAbs werden je nach Target in drei Kategorien unterteilt: 1) Antikörper, die zwei verschiedene Tumor-Antigene anvisieren (derzeit nicht in der klinischen Anwendung); 2) Antikörper, die ein Tumor-Antigen und ein mit dem Immunsystem verbundenes Molekül anvisieren (bispezifische T-Zell-Engager, das am häufigsten verwendete Design für Malignome); 3) Antikörper, die zwei mit dem Immunsystem verbundene Moleküle anvisieren (derzeit nicht in der klinischen Anwendung, mit Ausnahme der auf Lymphom- und Myelom-Therapie, bei der das Tumor-Antigen ein mit dem Immunsystem verbundenes Molekül ist). T-Zell-Engager-BsAbs oder BiTES fallen in die zweite Kategorie, weil ein BiTES-Molekül in der Regel ein CD3-Molekül auf der T-Zelle und ein Tumor-Antigen gleichzeitig anvisiert (Tian 2021). Diese zweifache Bindung verursacht die Umleitung und Aktivierung von T-Zellen zur Abtötung von Krebszellen, was in die Freisetzung von Granzymen und Perforinen sowie proinflammatorischen Zytokinen

resultiert, was dann wiederum zur HLA-unabhängigen, T-Zell-vermittelten Vernichtung von Tumorzellen und zur Aktivierung anderer Immunzellen führt (Rodriquez-Otero 2024). Kurz gesagt bringt der T-Zell-Engager die Immunzellen (d. h. T-Zellen) des Patienten dazu, die Krebszellen auf effiziente Weise anzuvisieren. Diese Moleküle sind die am weitesten entwickelten BsAbs für die klinische Anwendung, insbesondere als Behandlung hämatologischer Malignome, was auf ihre Fähigkeit zurückzuführen ist, die tumorspezifische Aktivierung von Immunzellen zu induzieren.

Die oben beschriebene Einbeziehung von T-Zellen stützt sich auf die Aktivierung des Immunsystems und lässt sich durch Kombination von zwei konventionellen monoklonalen Antikörpern nicht erreichen. Daher ist bei der Behandlung von Krebs der wichtigste – und effektivste – Wirkmechanismus das T-Zell-Engagement und der Großteil der zugelassenen und derzeit in klinischen Studien getesteten BsAbs fällt in diese Kategorie (Surowka 2024).

BsAbs-Formate

Die technologischen Fortschritte bei der Entwicklung von BsAbs spiegeln sich in der wachsenden Zahl von BsAb-Formaten wieder. Derzeit gibt es sechs Formate:

T-Zell-Engager (TCE); Faktor-VIII-Mimetikum, Inhibition der dualen Signalgebung; bispezifischer Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor; bispezifischer Checkpoint-Inhibitor; dualer Ligand-Inhibitor; Halbwertszeitverlängernder Ligand-Inhibitor (Surowka 2024).

Bispezifischer T-Zell-Engager (BiTE), die aus zwei gleichzeitigen Bindungsstellen für ein selektives Tumor-Antigen und CD3-Molekül, exprimiert auf T-Zellen des Wirts, bestehen, haben sich als vielversprechendste Form der BsAb-Immuntherapie erwiesen (Wei 2022). Aufgrund der einzigartigen Eigenschaften des hämatologischen Systems interagieren **maligne T-Zellen** konstant mit Immunzellen, was es den BiTES erleichtert, die tumorbekämpfende Aktivität anzustoßen.

Es wurden verschiedene BiTEs entwickelt und die spezifischen Targets in der hämatologischen Onkologie sind hauptsächlich CD19, CD20 und das B-Zell-Maturationsantigen (BCMA). Die idealen Target-Antigene sollten den Voraussetzungen entsprechen, die auf **malignen T-Zellen** exprimiert werden, um die On-Target-off-Tumor-Toxizität zu vermeiden und die Möglichkeit von Antigen-Verlust-Varianten zu reduzieren (**Tabelle 1**) [siehe Modul 5].

Targets der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern

BsAbs bieten Vorteile gegenüber monoklonalen Antikörpern, was die Selektivität und Spezifität betrifft, weil sie so ausgerichtet werden können, dass sie tumorassoziierte Antigene auf der Oberfläche von Tumorzellen anvisieren und gleichzeitig die Schädigung normaler Zellen reduzieren. Dies ermöglicht eine zielgerichtetere und effektive Behandlung mit weniger Nebenwirkungen (Sun 2023). Um die unerwünschten

Auswirkungen auf normale Zellen weiter zu verringern, visieren BsAbs tumorspezifische Antigene an, die nur auf Tumorzellen exprimiert werden, was die Toxizität für normale Zellen zusätzlich vermeidet. BsAbs sind somit mit höherer Selektivität ausgestattet, um T-Zellen zu TSA-exprimierenden Tumorzellen umzuleiten.

Jede Zelle im Körper exprimiert mehrere Antigene und über 250 von ihnen wurden in der Vergangenheit mit Hilfe von Differenzierungs-Clustern (CD) einer Nummerierung unterzogen. Die Expression von Antigenen auf Tumorzellen spielt eine wichtige Rolle, nicht nur bei der Auswahl der BsAb-Behandlung, sondern auch bei der Anleitung der Entwicklung neuer BsAb-Moleküle.

Zusammenfassung:

T-Zell-umleitende Strategien sind eine sehr vielversprechende therapeutische Modalität für die Behandlung von hämatologischen Malignomen. Wenn sie zur Behandlung solcher Malignome zur Anwendung kommt, verbindet die Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern Krebszellen mit gesunden Immunzellen, die dann die malignen T-Zellen angreifen und zerstören. Die meisten dieser Moleküle kombinieren Regionen, die CD19 oder CD20 auf malignen B-Zellen binden und krebsbekämpfende T-Zellen einbeziehen (durch Bindung an CD3).

Die Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern ist eine Behandlung, die die Grenzen des Immunsystems, welches die Krebszellen bisher nicht erkennen und eliminieren konnte, überwindet.

Literaturverzeichnis

- Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:11-22
- Falchi L, Rahman J, Melendez L, et al. Intratumoral T-cell composition predicts epcoritamab-based treatment efficacy in B-cell non-Hodgkin lymphomas. *medRxiv* 2024; doi: 10.1101/2024.07.02.24309792
- Hosseini SS, Khalili S, Baradaran B, et al. Bispecific monoclonal antibodies for targeted immunotherapy of solid tumors: Recent advances and clinical trials. *Int J Biol Macromol* 2021; 167:1030–47. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.11.058
- Klein C, Brinkmann U, Reichert JM, Kontermann R. The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2024; 23:301-319
- Moon D, Tae N, Park Y, et al. Development of bispecific antibody for cancer immunotherapy: focus on T cell engaging antibody. *Immune Netw* 2022; 22(1):e4
- Parker KR, Migliorini D, Perkey E, et al. Single-cell analyses identify brain mural cells expressing CD19 as potential off-tumor targets for CAR-T immunotherapies. *Cell* 2020; 183(1):126-42
- Rodriguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *The Lancet Oncol* 2024; 25:e205-216
- Sharpe M, Mount N. Genetically modified T-cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Dis Model Mech* 2015; 8:337-50
- Sun Y, Yu X, Wang X, et al. Bispecific antibodies in cancer therapy: target selection and regulatory requirements. *Acta Pharm Sin B* 2023; 13(9):3583-3597
- Surowka M, Klein C. A pivotal decade for bispecific antibodies? *mAbs* 2024; 16:1, 2321635. doi: 10.1080/19420862.2024.2321635
- Tian Z, Liu M, Zhang Y, Wang X. Bispecific T cell engagers: an emerging therapy for management of hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2021 May 3;14(1):75. doi: 10.1186/s13045-021-01084-4
- Wei J, Yang Y, Wang G, Liu M. Current landscape and future directions of bispecific antibodies in cancer immunotherapy. *Front Immunol* 2022; 13. doi.org/10.3389/fimmu.2022.1035276
- Xie G, Dong H, Liang Y, et al. CAR-NK cells: a promising cellular immunotherapy for cancer. *EBioMedicine* 2020; 59:102975

Zusammenfassende Punkte:

- Die Effektivität der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern (BsAbs) bei der Behandlung von hämatologischen Malignomen hängt eng mit dem Target zusammen, für das sie entwickelt wurden, d. h. CD19, CD20, BCMA und GPRC5D.
- Blinatumomab, einer der ersten BsAbs, die die behördliche Zulassung erhalten haben, visiert maligne und bösartige B-Zellen über das CD19-Zelloberflächen-Antigen an und hat sich bei der Behandlung von akuter rezidivierender/refraktärer B-Zell-Leukämie als wirksam erwiesen.
- Blinatumomab ist derzeit der einzige zugelassene BsAb für die Behandlung der pädiatrischen akuten B-Zell-Leukämie und zeigt im Vergleich zur standardmäßigen Chemotherapie vielversprechende Ergebnisse, was die Wirksamkeit betrifft.
- Moleküle, die zur Behandlung multipler Myelome zum Einsatz kommen, visieren die Antigene GPRC5D oder BCMA an, die beide bei einigen Formen des Multiplen Myeloms auf den Plasmazellen zu finden sind.
- Wenngleich das Zytokin-Freisetzungssyndrom häufig als unerwünschtes Ereignis, das im Rahmen der Behandlung mit der BsAbs-Therapie auftritt, gemeldet wird, handelt es sich in den meisten Fällen um Grad 1 oder 2.
- Die serienmäßige Verfügbarkeit und gute Verträglichkeit von BsAbs kann diese Form der Krebsbehandlung zu einer geeigneten Option für ältere Krebspatient/innen machen.

Modul III: Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern bei der Behandlung von hämatologischen Malignomen

- A. Target-Auswahl für die Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern
 - B. Derzeit angewandte Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern zur Behandlung von hämatologischen Malignomen
 - i. Akute lymphoblastische Vorläufer-B-Zell-Leukämie
 - ii. B-Zell-Lymphome
 - a. Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern bei älteren Patient/innen
 - iii. Multiples Myelom
 - C. Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern in der Pädiatrie
- Literaturverzeichnis

Modul III: Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern bei der Behandlung von hämatologischen Malignomen

Target-Auswahl für die Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern

Die Effektivität bispezifischer Antikörper (BsAbs) hängt eng mit dem Target zusammen, für das sie entwickelt wurden. CD19 und CD20 sind relativ stabile Zelloberflächen-Antigene, die auf B-Zellen vorkommen und diese Targets wurden daher für die meisten BsAbs verwendet, die derzeit zugelassen sind und sich in der Entwicklung zur Behandlung von B-Zell-Lymphomen/Leukämie befinden. BCMA (B-Zell-Maturationsantigen) ist ein Protein, das auf den meisten multiplen Myelomzellen vorkommt, jedoch abgesehen von Plasmazellen nicht auf gesunden Zellen. Ebenso wird GPRC5D (G-Protein-gekoppelter Rezeptor, Klasse C, Gruppe 5, Mitglied D) auf Plasmazellen exprimiert. BsAbs, die diese Antigene anvisieren, werden derzeit zur Behandlung des rezidivierenden/refraktären multiplen Myeloms eingesetzt (Tabelle 1).

BsAb	Target	Indikation
Blinatumomab	CD19 / CD3	B-Zell ALL
Epcoritamab	CD20 / CD3	r/r DLBCL
Mosunetuzumab	CD20 / CD3	FL
Glofitamab	CD20 / CD3	r/r DLBCL
Teclistamab	BCMA/ CD3	r/r MM
Elranatamab	BCMA / CD3	r/r MM
Talquetamab	GPRC5D / CD3	r/r MM

ALL: akute lymphoblastische Leukämie (acute lymphoblastic leukemia); BCMA: B-Zell-Maturationsantigen (B-cell maturation antigen); DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GPRC5D: G-Protein-gekoppelter Rezeptor, Klasse C, Gruppe 5, Mitglied D); MM: multiples Myelom (multiple myeloma); r/r: rezidivierend/refraktär

Derzeit angewandte Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern zur Behandlung von hämatologischen Malignomen

Akute lymphoblastische Vorläufer-B-Zell-Leukämie(ALL)

Blinatumomab zielt über das CD19-Zelloberflächenantigen auf maligne und bösartige B-Zellen ab, während gleichzeitig die eigenen T-Zellen des Patienten bzw. der

Patientin über das CD3-Antigen einbezogen werden. Das Molekül aktiviert T-Zellen, was zur Entstehung einer Synapse zwischen der T-Zelle und der malignen B-Zelle führt. In einer prospektiven Studie erwies sich die Kombination von Dasatinib, einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), und Blinatumomab als sicher und resultierte in ein Gesamtüberleben (OS) von vier Jahren bei 78 % bei Ph+ Vorläufer-B-Zell (Chiaretti 2022; Foà 2020). In dieser Studie erhielt die Hälfte der Patient/innen eine allogene Stammzelltransplantation. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei einer Kombination von Blinatumomab mit einem TKI eine Transplantation bei den meisten Patient/innen nicht länger erforderlich sein könnte. Ähnlich gute Ergebnisse werden mit einem chemotherapiefreien Schema bei neu diagnostizierter Ph (+) ALL erreicht, wenn Ponatinib und Blinatumomab im Rahmen der Induktionstherapie zur Anwendung kommen (Short 2022).

Ein kürzlich veröffentlichter Bericht unterstützt den Einsatz von BsAbs in Kombination als Erstlinientherapie bei ALL, weil die Chance auf Heilung in diesem Setting am größten ist. Nach Meinung der Autor/innen könnte die Aufnahme von Blinatumomab in die Erstlinientherapie die Reduzierung der Intensität und Dauer der intensiven Chemotherapie sowie die kürzer andauernde Verabreichung von dosisintensiven Schemata (z. B. kürzer als 1 Jahr) ermöglichen (Short 2023). Blinatumomab wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und von der Federal Drug Administration (FDA) zur Behandlung von Ph (-) r/r Vorläufer-B-Zell-ALL bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Jahr zugelassen. Im Juni 2024 wurde Blinatumomab von der FDA zur Anwendung in der Erstlinienkonsolidierungstherapie bei Patient/innen mit CD19-positiver Ph (-) Vorläufer-B-Zell-ALL zugelassen (FDA 2024). Bemerkenswert ist, dass die Weiterentwicklung von Blinatumomab durch ein recht kompliziertes Verabreichungsverfahren behindert wird, das aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Wirkstoffs und der signifikanten neurologischen Toxizitäten eine kontinuierliche Infusion über mehrere Wochen vorsieht [siehe Modul 4].

B-Zell-Lymphome

Immuntherapien mit BsAbs, insbesondere diejenigen, die CD20, einen Marker, der bekanntermaßen auf B-Zellen vorkommt, und CD3 anvisieren, sind vielversprechend bei der Behandlung von Patient/innen mit B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL) und werden voraussichtlich eine wichtige Ergänzung zu den derzeit für dieses hämatologische Malignom verfügbaren therapeutischen Wirkstoffen darstellen (Falchi 2023a). T-Zell-Engager-BsAbs befinden sich in der kontinuierlichen Entwicklung für die Behandlung von B-NHL, dem häufigsten Typ des Non-Hodgkin-Lymphoms. **Blinatumomab** war der erste BsAb, der bei Patient/innen mit r/r B-NHL zur Anwendung

Modul III: Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern bei der Behandlung von hämatologischen Malignomen

kam und hat eine gute Ansprechrates mit anhaltendem Nutzen gezeigt (Goebeler 2016). Bei stark vorbehandelten Patient/innen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), zeigte Blinatumomab eine hohe Wirkung mit einem Gesamtansprechen von 43 % und einem vollständigen Ansprechen (CR) von ca. 20 %, wovon nur ein geringer Teil anhaltend war (Viardot 2016; Viardot 2020).

Blinatumomab wurde in klinischen Studien zum Mantelzelllymphom untersucht. In einer Phase-2-Studie erhielt eine kleine Gruppe von DLBCL-Patient/innen mit hohem Risiko eine Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab als einzelne Dauerinfusion. Mit einem einzelnen Zyklus der Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab wurde ein CR von 87,5 % bei Patient/innen erzielt, die in der Erstlinientherapie ein partielles Ansprechen (PR) gezeigt hatten. Die unerwünschten Ereignisse, die auftraten, waren von niedrigem Grad (Katz 2022).

In späteren Phase-1- und Phase-2-Studien wurde **Mosunetuzumab** als BsAb mit nur einem Wirkstoff evaluiert. Bei Patient/innen, die drei vorherige Therapien erhalten hatten, lag die objektive Ansprechrates (ORR) bei 35 % und das CR bei 19 % bei Patient/innen mit aggressivem NHL, während bei den Patient/innen mit indolentem NHL das ORR bei 66 % und das CR bei 48 % lag (Budde 2022). Eine Analyse von 90 Patient/innen mit follikulärem Lymphom (FL) ergab beim erweiterten Follow-up bei 18,3 Monaten ein ORR von 80 % und ein CR von 60 % (Matasar 2022). Diese Daten führten zur Zulassung von **Mosunetuzumab** für Patient/innen mit r/r FL nach ≥ 2 vorherigen Therapielinien durch die EMA und die FDA.

Bei Patient/innen mit r/r diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die mit **Epcoritamab** behandelt wurden, zeigten sich in einer Phase-2-Studie, dass 39% der zuvor stark behandelten Patienten eine CR bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,6 Monaten hatten, mit ähnlichen Ansprechrates bei 52 Patienten, die zuvor mit einer CAR-T-Zelltherapie behandelt wurden und medianer Dauer des Ansprechens von 12 Monaten. Nach 12 Monaten wurden 80 % des CR erhalten und 67 % der Patient/innen lebten. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) verschiedener Grade wurde bei 49,7 % und Grad ≥ 3 bei 2,5 % der Fälle festgestellt (Thieblemont 2023). Es läuft eine Phase-3-Studie zum Vergleich von **Epcoritamab** mit der Wahl des behandelnden Arztes bei Patient/innen mit r/r DLBCL, die für eine kurative Behandlung nicht in Frage kommen (Falchi 2023a). **Epcoritamab** wird außerdem in einer Phase-3-Studie untersucht, in der Epcoritamab in Kombination mit der Standardtherapie R-CHOP bei neu diagnostiziertem DLBCL evaluiert wird, und in einer Studie, in der **Epcoritamab** in Kombination mit anderen zytotoxischen Wirkstoffen bei Patient/innen mit r/r FL

evaluiert wird (Genmab 2023). **Epcoritamab** wurde sowohl von der EMA als auch von der FDA zur Behandlung von r/r DLBCL nach zwei oder mehr Therapielinien zugelassen und hat im August 2024 die vorläufige Zulassung der EMA zur Behandlung von Erwachsenen mit r/r follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien erhalten.

Die Sicherheitsdaten für die Zulassung von **Glofitamab** stammen aus einer Phase-1-/Phase-2-Studie unter Patient/innen mit r/r DLBCL nach ≥ 2 vorherigen Therapielinien. Eine Analyse von 155 Patient/innen ergab, dass das CRS das häufigste unerwünschte Ereignis war (63 % der Patient/innen) und dass unerwünschte Ereignisse von Grad ≥ 3 beliebiger Art bei 62 % der Patient/innen auftraten. Die Wirksamkeitsdaten nach 12 Monaten ergaben ein CR von 39 % mit einer mittleren Dauer von 42 Tagen bis zum CR. Das PFS nach 12 Monaten lag bei 37 % (Dickinson 2022). **Glofitamab** wurde zur Behandlung von DLBCL-Patient/innen sowohl von der EMA als auch von der FDA zugelassen.

Bei Patienten mit r/r-großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die mit **Glofitamab** behandelt wurden, zeigten die Ergebnisse der Phase-2-Studie, dass 39 % der Patienten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,6 Monaten eine CR aufwiesen, mit konsistenten Ergebnissen bei 52 Patienten, die zuvor mit einer CAR-T-Zell-Therapie behandelt wurden. 78 % der CR waren nach 12 Monaten noch vorhanden, und 50 % der Patienten waren noch am Leben. (Dickinson 2022). In dieser Studie traten bei 63 % der Patienten CRS auf, die bei 4 % einen Grad ≥ 3 hatten.

Glofitamab wird für eine feste Dauer von maximal 8,3 Monaten verabreicht. **Glofitamab** ist sowohl von der EMA als auch von der FDA für die Behandlung von Patienten mit r/r DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien zugelassen.

Eine Phase-3-Studie mit **Glofitamab** in Kombination mit einer GemOx-Chemotherapie im Vergleich zu R-GemOx bei Patienten mit r/r DLBCL (nicht anderweitig spezifiziert), die mit mindestens einer systemischen Behandlungslinie behandelt wurden, zeigte eine signifikante Verbesserung des OS und der CR (25,5 Monate gegenüber 12,9 Monaten bzw. 58,5 % gegenüber 25,3 %) bei einem Sicherheitsprofil, das mit den bekannten Risiken der einzelnen Studienmedikamente übereinstimmt (Abramson 2024).

Glofitamab wird auch in einer Phase-3-Studie untersucht, die **Glofitamab** in Kombination mit anderen zytotoxischen Wirkstoffen, P-R-CHP, bei neu diagnostiziertem DLBCL untersucht (klinische Studie NCT06047080). **Glofitamab** wurde auch in einer Phase-2-Studie unter Patient/innen mit zuvor unbehandeltem DLBCL und einer hohen Krankheitslast evaluiert. In Kombination mit R-CHOP lag die zwischenzeitliche CR-Rate bei 46,7 % und am Ende der

Modul III: Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern bei der Behandlung von hämatologischen Malignomen

Behandlung bei 80 %; die ORR lag bei 93,3 %. Mit dem BsAb zusammenhängende unerwünschte Ereignisse waren Neutropenie (Grad 3-4, 45,8 %) und CRS (Grad 1-2, 20,8 %; Grad 3-4, 0) (Falchi 2023b). Bei Patient/innen mit r/r DLBCL und einer Progression der Erkrankung nach der Behandlung mit einer CAR-T-Zell-Therapie, für die es kein etabliertes standardmäßiges Behandlungsverfahren gibt, ergab die Monotherapie mit **Glofitamab** eine ORR von 67 % und vier Patient/innen erreichten das CR nach 12 Behandlungszyklen. Da zirkulierende CAR-T-Zellen im peripheren Blut mehrerer Patient/innen gefunden wurden, gehen die Autor/innen davon aus, dass **Glofitamab** die Restaktivität der CAR-T-Zellen erhöhen könnte (Rentsch 2022).

BsAb-Behandlung bei älteren Patient/innen

Bei älteren Patient/innen können BsAbs eine im Vergleich zur standardmäßigen Chemotherapie oder CAR-T-Zell-Therapie bessere Behandlungsoption darstellen, weil sie serienmäßig verfügbar sind. Im Rahmen einer kleinen Studie mit 54 älteren/nicht fitten Patient/innen mit DLBCL mit meistens hohem Risiko oder hochgradigem B-Zell-Lymphom (HGBCL) führte **Mosunetuzumab** zu einer ORR von 56 % und einem CR von 43 %. Häufige (> 10 %), im Zusammenhang mit der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse waren Hautrötungen (31 %), CRS (26 %) und Erschöpfung (26 %). Darüber hinaus blieben 65 % der Patient/innen, die ein CR erreicht hatten, über 12 Monate hinaus im CR, mit einer mittleren Dauer des Ansprechens von 35 Monaten. **Mosunetuzumab** wird derzeit in Kombination mit anderen Erstlinientherapien und im konsolidierten Setting in dieser Population untersucht (Olszewski 2022). Die populationsweite Anwendung von BsAbs bei älteren Patient/innen kann jedoch aufgrund gemeldeter Vorfälle von CRS-Ereignissen Grad 2 eingeschränkt sein; dies erforderte eine Hospitalisierung bei **Epcoritamab** in 15 % der Fälle bei Patient/innen mit LBCL, bei **Mosunetuzumab** in 17 % der Fälle bei Patient/innen mit FL, bei **Glofitamab** in 12 % der Fälle und bei **Odronextamab**¹ in 19 % der Fälle bei Patient/innen mit DLBCL (Thieblemont 2022; Dickinson 2022; Abramson 2021; Bannerji 2022). Ermutigend ist, dass das CRS in diesen Studien häufig im ersten Zyklus während der Step-up-Dosierung kurz nach der Infusion auftrat. Es dauerte lediglich kurz an, nämlich 1 bis 3 Tage, und erforderte selten eine Verlegung auf die Intensivstation. Eine Lösung könnte darin bestehen, ältere Patient/innen in den ersten ein oder zwei Behandlungszyklen in speziellen Zelltherapiezentren zu behandeln (Gurumurthia 2023).

¹Seit Juni 2024 läuft die regulatorische Prüfung von Odronextamab zur Zulassung durch die EMA und die FDA zur Anwendung bei der Behandlung von r/r FL und r/r DLBCL. /

Der Anwendungsfall des Einsatzes von BsAbs als Alternative für die CAR-T-Zell-Therapie beim r/r Lymphom ist überzeugend, angesichts der seltener auftretenden Toxizität und der Kapazität der Hochskalierung zur serienmäßigen Produktion, so dass der Zugang schnell bereitgestellt werden kann (Gurumurthi 2023).

Multiples Myelom

Das Multiple Myeloma (MM) ist das zweithäufigste hämatologische Malignom unter Erwachsenen in der westlichen Welt. Wenngleich neuere Behandlungen das Überleben verbessert und für eine bessere Lebensqualität gesorgt haben, zeigen sich bei Patient/innen mit ungünstiger zytogenetischer Situation oder einer Erkrankung mit hohem Risiko weniger günstige Ergebnisse. Die Entwicklung von BsAbs ist eine bahnbrechende Neuerung im Bereich MM, wenngleich ihr Potenzial durch das immunsuppressive Tumormikroumfeld, das die Wirksamkeit einschränken kann, begrenzt ist. Indem BsAbs das Immunsystem des Patienten nutzen, um die malignen Plasmazellen abzutöten, bieten sie jedoch eine vielversprechende Behandlungsoption zur Überwindung der Immunsuppression bei Patient/innen mit r/r MM (Lancman 2021).

Teclistamab war der erste BsAb, der von der FDA und von der EMA zur Behandlung von r/r MM zugelassen wurde. Teclistamab leitet T-Zellen durch zwei zelluläre Targets (BCMA und CD3) um, um T-Zellen und die nachfolgende Lyse von BCMA-exprimierenden Myelomzellen zu aktivieren (Moreau 2022). Die Zulassungen basierten auf den Ergebnissen der MajesTEC1-Studie der Phase 1/2. Nach einem mittleren Follow-up von 14 Monaten lag die ORR bei 63 % und 39 % der Patient/innen erreichten ein CR oder besser. Die mittlere Dauer des Ansprechens lag bei 18 Monaten (Usmani 2021). Daher wurde aus der MajesTEC-1-Studie geschlossen, dass Teclistamab zu einem tiefgehenden und anhaltenden Ansprechen führt (Moreau 2022). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren CRS (72 % der Studienteilnehmer/innen), Infektionen (76 %, davon 45 % Grad 3 bis 4) und neurologische Ereignisse (14,5 %): Nahezu alle Ereignisse waren Grad-1- oder Grad-2-Ereignisse und die meisten traten während der Step-up-Dosierung und der Dosierung in Zyklus 1 auf (95 % der Fälle) (Moreau 2022). Teclistamab wird derzeit in mehrere Monotherapie- und Kombinationsstudien in verschiedenen Therapielinien evaluiert. Teclistamab ist für die Behandlung von r/r MM bei Patient/innen zugelassen, die mindestens vier vorherige Therapielinien durchlaufen haben (Janssen Biotech 2024).

Elranatamab ist ein bispezifischer, auf BCMA ausgerichteter, zellenansprechender Antikörper, der BCMA auf Plasmazellen, Plasmablasten und MM-Zellen sowie CD3 auf T-Zellen bindet, was zur Zytolyse der BCMA-exprimierenden Zellen führt. Elranatamab hat

Modul III: Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern bei der Behandlung von hämatologischen Malignomen

die Zulassung von der FDA und der EMA 2023, nach der Publikation der MagnetisMM-3-Studie, erhalten, die eine ORR von 61 % ergab, wobei die mittlere Dauer des Ansprechens nicht erreicht wurde und das mittlere progressionsfreie Überleben bei Patient/innen mit r/r MM bei 17,2 Monaten lag. Zu den in der Studie gemeldeten unerwünschten Ereignissen zählten hämatologische Toxizität (> 80 %), CRS (58 %) und Infektion (67 %) (Lesokhin 2023).

Talquetamab ist ein subkutaner GPRC5D/CD3 BsAb, der 2023 von der EMA und der FDA für die Behandlung von r/r MM bei Patient/innen zugelassen wurde, die mindestens vier vorherige Therapielinien durchlaufen haben (Janssen Biotech 2024). Die beschleunigte Zulassung basierte auf den Ergebnissen der Phase-1/Phase-2-Studie MonumentAL-1, die eine ORR von 74 % bzw. 73 % bei einer Dosierung von 0,4 mg/kg bzw. 0,8 mg/kg ergab. Das mittlere progressionsfreie Überleben lag bei der Dosierung 0,4 mg/kg bei 7,5 Monaten und bei der Dosierung 0,8 mg/kg bei 11,9 Monaten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 47 % der Patient/innen auf, wobei nur wenige der Patient/innen die Therapie aufgrund der Ereignisse abbrachen. Hämatologische Toxizität trat häufig auf, ebenso wie andere nicht-hämatologische Ereignisse wie CRS (76 %), Dysgeusie (47 %), Infektion (61 %), Nagelerkrankungen (50 %), muskuloskelettale Schmerzen (43 %) und Hauterkrankungen (41 %) (Chiari 2022).

Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern in der Pädiatrie

Blinatumomab ist derzeit der einzige, für den Einsatz in der Pädiatrie zugelassene BiTE. Klinische Studien zeigen, dass Blinatumomab zur wirksamen Behandlung von r/r Vorläufer-B-Zell-ALL eingesetzt werden kann, mit einem besseren Gesamtüberleben und CR als die Salvage-Chemotherapie (Kantarjian 2017). In einer Phase-1-/Phase-2-Studie mit 70 Kindern mit r/r Vorläufer-B-Zell-ALL erreichten 39 % der Teilnehmer/innen innerhalb der ersten zwei Zyklen das CR, davon 52 % mit minimaler negativer Resterkrankung (Stackelberg 2016). Eine Phase-3-Studie unter Kindern mit erstem Rezidiv der Vorläufer-B-Zell-ALL und Patient/innen, die Blinatumomab erhielten, zeigte ein signifikant verbessertes zweijähriges erkrankungsfreies Überleben als bei Patient/innen, die

randomisiert die Chemotherapie erhalten hatten. In der jüngeren Vergangenheit zeigte eine internationale Studie, dass 59 % der Kinder mit multipler r/r Erkrankung ein CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreicht hatten und 65 % zur allogenen Transplantation übergingen, wobei der Trend zum verbesserten OS in dieser Kohorte während des Follow-up-Zeitraums von 18 Monaten anhielt (Locatelli 2020). Durch den Austausch eines Zyklus Blinatumomab gegen einen dritten Zyklus der konsolidierten Chemotherapie bei Kindern mit Vorläufer-B-Zell-ALL mit hohem Risiko im ersten Rezidiv konnte das ereignisfreie Überleben im Rahmen einer europäischen Studie signifikant verbessert werden (Locatelli 2021). Wenn Blinatumomab in der Erhaltungstherapie zum Einsatz kommt, zeigen sich vielversprechende Ergebnisse, was die Reduzierung der Chemotherapie und die Verkürzung der Behandlungsdauer betrifft. Die Kombinationsbehandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren oder Immun-Check-Point-Inhibitoren wird derzeit in klinischen Studien evaluiert (Zhao 2019).

Wenngleich sich bei **Blinatumomab** ein günstiges Gesamttoxizitätsprofil bietet, zeigen sich dennoch klare und potenziell signifikante Nebenwirkungen. Wie bei Erwachsenen kommt es auch bei Kindern zu CRS und Neurotoxizitäten, was eine strenge Überwachung während der Infusion erforderlich macht. Die kurze Halbwertszeit von Blinatumomab erfordert eine lange Infusionsdauer, was eine Herausforderung für pädiatrische Patient/innen sein kann (Wei 2022). Alternative Methoden der bequemeren und patientenfreundlicheren Verabreichung wie subkutane oder intravenöse Infusionen mit längerer Halbwertszeit könnten als unerfülltes Bedürfnis von Kindern, die Blinatumomab erhalten, berücksichtigt werden (Lyons 2024).

Modul III: Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern bei der Behandlung von hämatologischen Malignomen

Literaturverzeichnis

- Abramson J, Ku M, Hertzberg M, et al. Flofitamab plus Gemcitabin und Oxaliplatin (Flofit-Gemox) für rezidierte/refraktäre (R/R) diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL): Ergebnisse einer globalen randomisierten Phase-III-Studie (STARGLO). *HemaSphere* 2024; 8:e104
- Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Two-year follow-up of transcend NHL 001, a multicenter phase 1 study of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in relapsed or refractory (R/R) large B-cell lymphomas (LBCL) *Blood*. 2021;138(suppl 1) 2840-2840
- Amgen (blinatumomab). Abrufbar auf: <https://www.blinctohcp.com/mechanism-of-action>. Abruf im Juni 2024
- Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, et al. Odronextamab, a human CD20xCD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(5):e327–e339
- Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(8): 1055-1065.
- Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-cell redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387:2232-44
- Chiaretti S, Bassan R, Vitale A, et al. Forty months update of the GIMEMA LAL2116 (D-ALBA) protocol and ancillary LAL2217 study for newly diagnosed adult Ph+ ALL. *HemaSphere* 2022; 6: P353 (abstr).
- Cho SF, Yeh TJ, Anderson KC, Tai YT. Bispecific antibodies in multiple myeloma treatment: a journey in progress. *Front Oncol*. 2022; 12:1032775
- Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220–2231
- FDA approves blinatumomab as consolidation for CD19-positive Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Abrufbar auf: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-blinatumomab-consolidation-cd19-positive-philadelphia-chromosome-negative-b-cell>. Abruf im September 2024
- Falchi L, Vardhana SA, Salles GA. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood* 2023a; 141(5):467-480
- Falchi L, Jardin F, Haioun C, et al. Glofitamab (Glofit) plus R-CHOP has a favorable safety profile and induces high response rates in patents with previously untreated (1L) large B-cell lymphoma (LBCL) defined as high risk by circulating tumor DNA (ctDNA) dynamics: preliminary safety and efficacy results. *Blood* 2023b; 142:(Suppl 1):858
- Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib–blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med* 2020; 383: 1613–23
- Genentech (mosunetuzumag). Abrufbar auf: <https://www.genentech-medinfo.com/our-products/oncology/lunsumio.html>. Abruf im Juni 2024
- Genentech (glofitamab). www.gene.com/download/pdf/columvi_prescribing.pdf
- Genmab (epcoritamab). Abrufbar auf: <https://ir.genmab.com/news-releases/news-release-details/genmab-announces-european-commission-approval-tepkinlyr>. Abruf im Juni 2024
- Goebeler ME, Knop S, Viardot A, et al. Bispecific T-cell engager (BiTE) antibody construct linatumomab for the treatment of patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase I study. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1104-1111
- Gurumurthi A, Westin J, Subklewe M. The race is on: bispecific vs CAR T-cells in B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2023; 7(19):5713-5716
- Janssen Biotech (talquetamab). Abrufbar auf: <https://www.talveyhcp.com/about-talvey/>. Abruf im Juni 2024
- Janssen (teclistamab). Abrufbar auf: <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/TECVAYLI-pi.pdf>. Abruf im Juni 2024
- Katz DA, Morris JD, Chu MP, et al. Open-label, phase 2 study of blinatumomab after frontline R-chemotherapy in adults with newly diagnosed, high-risk DLBCL. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(9):20632073
- Lancman G, Sastow DI, Cho HJ, et al. Bispecific antibodies in multiple myeloma: present and future. *Blood Cancer Discov* 2021; 2(5):423-433
- Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* 2023; 29:2259-67
- Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapse/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study. *Blood Cancer J* 2020; 10(7):77

Modul III: Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern bei der Behandlung von hämatologischen Malignomen

- Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al., Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325(9):843-854
- Lyons K, Gore L. Bispecific T-cell engagers in childhood B-acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2024. doi.org/10.3324/haematol.2023.283818
- Matasar M, Bartlett NL, Sehn LH, et al. P1126: mosunetuzumab is efficacious and well tolerated in patients aged < 65 and ≥ 65 years with relapsed/refractory follicular lymphoma and ≥ 2 prior therapies: subgroup analysis of a pivotal phase II study. *HemaSphere* 2022; 6(Suppl):1016-1017
- Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387(6):495-505
- Olszewski AJ, Avigdor A, Babu S, et al. Mosunetuzumab monotherapy continues to demonstrate promising efficacy and durable complete responses in elderly/unfit patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma *Blood* 2022; 140(suppl 1):1778-1780
- Pfizer (elranatamab). <https://www.pfizermedicalinformation.com/patient/elrexfio/medication-guide>
- Rentsch V, Seipel K, Banz Y, et al. Glofitamab treatment in relapsed or refractory DLBCL after CAR T-cell therapy. *Cancers* 2022; 14:2516. doi.org/10.3390/cancers1410251
- Short NJ, Kantarjian H. Using immunotherapy and novel trial designs to optimize front-line therapy in adult acute lymphoblastic leukaemia: breaking with the traditions of the past. *Lancet Haematol* 2023; 10:e382-88
- Short N, Kantarjian H, Jain N, et al. Ponatinib and blinatumomab for patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: a subgroup analysis from a phase II study. *Blood* 2022; 140: 513–15
- Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34(36):4381-4389
- Surowka M, Klein C. A pivotal decade for bispecific antibodies? *MABS* 2024; 16(1):2321635
- Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres, et al. Epcoritamab, a novel, subcutaneous CD3 x CD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: dose expansion in a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(12):2238-2247
- Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. ABCL-422 subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (EPCORE NHL-1): pivotal results from a phase 2 study. *Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia*. 2022;22:S379
- Tian Z, Liu M, Zhang Y, Wang X. Bispecific T cell engagers: an emerging therapy for management of hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 3 Mai 2021;14(1):75. doi: 10.1186/s13045-021-01084-4
- Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 2021; 398:665-74
- Viardot A, Hess G, Bargou RC, et al. Durability of complete response after blinatumomab therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(11):2767-2770
- Viardot A, Goebeler ME, Hess G, et al. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2016;127(11):1410-1416. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-651380>
- Zhao J, Song Y, Liu D. Recent advances on blinatumomab for acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol Oncol* 2019; 8:28

Modul IV: Verabreichung und Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

Zusammenfassende Punkte:

- Vor der Initiierung der Immuntherapie mit bispezifischen (BsAb) T-Zell-Engagern sollten Patient/innen auf eine aktive Infektion, ordnungsgemäße Organfunktion (d. h. Herztätigkeit), Knochenmarksfunktion und Komorbiditäten gescreent werden.
- Aufgrund des mit der BsAb-Immuntherapie assoziierten signifikanten Toxizitätsprofils ist es ratsam, Patient/innen und ihren Pflegepersonen geeignete Informationen in ausreichender Menge über Nebenwirkungen, deren Erkennung und darüber, wann Fachkräfte des Gesundheitswesens hinzuzuziehen sind, an die Hand zu geben.
- Die Step-up-Dosierung ist nahezu einzigartig bei der BsAb-Immuntherapie; die Begründung liegt darin, dass es sich bei diesen Molekülen um T-Zell-Engager handelt, das bedeutet, die T-Zellen werden beteiligt und aktivieren nachfolgend andere Immunzellen. Als Reaktion setzen B-Zellen Zytokine frei, was in manchen Fällen zu schweren unerwünschten Ereignissen führt.
- Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) tritt bei der BsAb-Immuntherapie mit Step-up-Dosierung häufig auf und kann schwer verlaufen, wenn es nicht frühzeitig und auf geeignete Weise behandelt wird.
- Zur mit T-Zell-Engagern assoziierten Neurotoxizität kommt es selten; sie kann gleichzeitig mit oder kurz nach dem CRS oder allein auftreten und ist durch Kopfschmerzen, Verwirrung und Krampfanfälle gekennzeichnet.

Modul IV: Verabreichung und Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

- A. Einleitung
- B. Patientenvorbereitung
 - i. Patientenauswahl
 - ii. Aufklärung von Patient/innen und Pflegepersonen
- C. Techniken für die Unterstützung und Erleichterung der gemeinsamen Entscheidungsfindung
- D. Verabreichung
 - i. Prämedikation
- E. Unerwünschte Ereignisse
 - i. Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)
 - a. Prophylaxe
 - b. Grading
 - c. Management
 - d. Dosismodifikationen und erneute Behandlung
 - ii. Neurotoxizität
 - a. Klinische Manifestationen
 - b. Grading des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)
 - c. Management
 - iii. Infektionen
 - a. Prophylaxe
 - b. Management
- F. Evaluierung und Management anderer häufiger Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern
- G. Einfluss der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Literaturverzeichnis

Modul IV: Verabreichung und Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

Einleitung

Bispezifische Antikörper, die derzeit als Monotherapie für Patient/innen mit umfassend vorbehandelten hämatologischen Malignomen zum Einsatz kommen, zeigen bemerkenswerte Ansprechraten. Derzeit werden alle diese Moleküle (Blinatumomab, Teclistamab, Eranatamab, Talquetamab, Mosunetuzumab, Glofitamab und Epcoritamab) als T-Zell-Engager oder BiTES klassifiziert. Die Verabreichung dieser Moleküle erfolgt in Schritten, um das Risiko und den Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS), dem häufigsten und gefährlichen unerwünschten Ereignis, das mit BiTES assoziiert wird, was auf die Aktivierung von T-Zellen durch BiTES zurückzuführen ist, zu reduzieren. Positiv zu vermerken ist, dass die Toxizitätsprofile von BiTES mit einer geringeren Inzidenz und einem niedrigeren Schweregrad von Toxizitäten wie CRS und Neurotoxizität assoziiert zu sein scheinen als die CAR-T-Zell-Therapie, was bedeutet, dass sie einer breiteren Patientenpopulation in einem breiteren Rahmen von Behandlungssettings verabreicht werden könnten (Crombie 2024). Die Entwicklung von BsAbs mit anderen Targets als den bereits identifizierten (d. h. CD3, CD19, CD20, BCMA und GPRC5D) kann die Art und den Umfang der Nebenwirkungen, die bei Patient/innen auftreten, verändern.

In diesem Modul geht es nicht nur um die sichere Verabreichung von BiTES, sondern auch um die Prophylaxe, die Früherkennung und das Management von häufigen, mit BiTES verbundenen Immunaktivierungstoxizitäten und deren Implikationen für Fachkräfte des Gesundheitswesens sowie Patient/innen und Pflegekräfte.

Patientenvorbereitung

Patientenauswahl

Die Durchführung einer umfassenden körperlichen Untersuchung und routinemäßiger Baseline-Labortests vor der Initiierung der BsAb-Immuntherapie ist ratsam. Patient/innen sollten auf eine aktive Infektion, ordnungsgemäße Organfunktion (d. h. Herzfähigkeit), Knochenmarksfunktion und Komorbiditäten gescreent werden

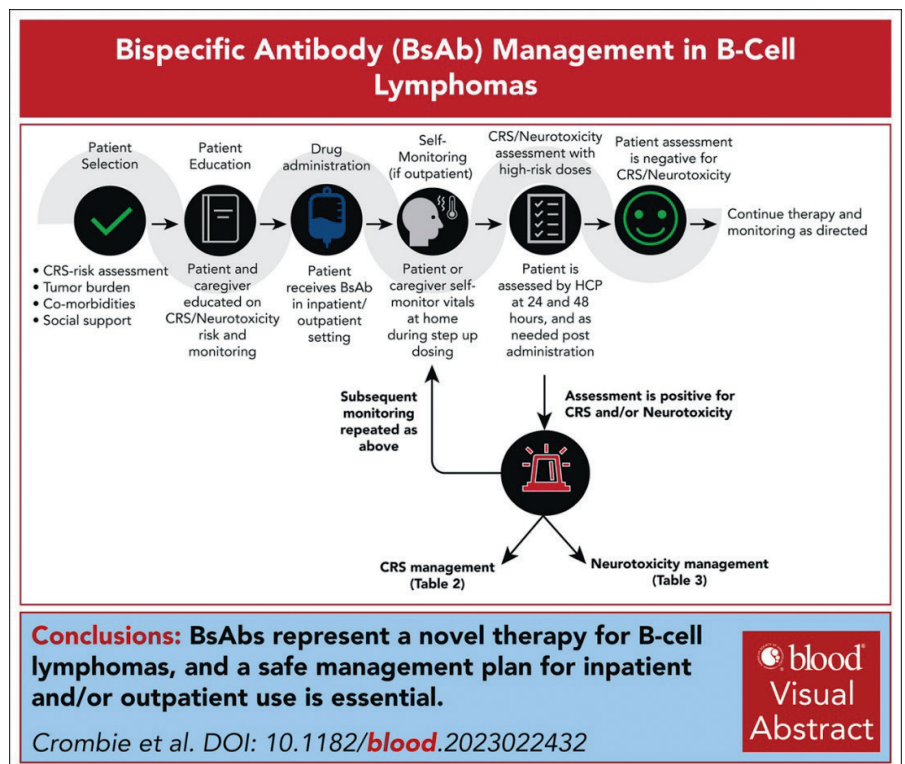
Abbildung 1. Beispiel Ablaufdiagramm für das Management von Patient/innen, die eine BsAb-Immuntherapie erhalten sollen.
Quelle: Crombie 2024

(Ludwig 2023). Es kann erforderlich sein, die Behandlung zu verzögern, wenn eine aktive Infektion vorliegt oder eine gründliche Herzuntersuchung durchzuführen und möglicherweise das Behandlungssetting zu verändern, um Notfallinterventionen zu ermöglichen, falls das Herz betreffende Komorbiditäten festgestellt werden. Das Screening auf ernährungsbezogene Risiken kann die Implementierung geeigneter multidisziplinärer Maßnahmen nahelegen, bevor ernährungsbezogene Probleme schwerwiegend werden und die Behandlung möglicherweise verzögern oder verhindern.

Ältere Patient/innen

Da es keinen typischen älteren Patienten mit Krebs gibt, können das chronologische Alter und das biologische (oder funktionelle) Alter bei einzelnen Patient/innen stark variieren, was die Entscheidungsfindung zur Behandlung noch komplexer macht. Das chronologische Alter kann durch den Alterungsprozess, die physiologischen Reserven und Komorbiditäten, aber auch durch das soziale Umfeld und das gesundheitsbezogene Verhalten beeinflusst werden.

Wegen des Zusammenspiels verschiedener Voraussetzungen bei älteren Patient/innen (d. h. Komorbiditäten, Polypharmazie, kognitive Beeinträchtigungen, depressive Stimmung und Sturzrisiko,



Modul IV: Verabreichung und Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

Tabelle 1. Aufklärungsthemen für Patient/innen und Pflegepersonen

Thema	Aufklärungsinhalt
Informationen zur BsAb-Behandlung	Dosierung, Behandlungsplan, Verabreichungsweg, Behandlungsdauer, Prämedikationen, Behandlungsziele
Behandlungstoxizitäten (allgemein)	Welche es gibt, wann sie auftreten, Anzeichen und Symptome, Maßnahmen zur Selbstüberwachung und Häufigkeit. Möglichkeit der Hospitalisierung für das Management von behandlungsbedingten Toxizitäten.
CRS-Symptome, auf die es zu achten gilt	Temperatur $\geq 38^\circ \text{C}$ Puls: $> 110 \text{ bpm}$ oder $> 20 \text{ bpm}$ ausgehend von der Basislinie (bei Ruhe); unregelmäßiger Herzschlag BP: Erhöhung des systolischen Blutdrucks von $> 10 \text{ mmHg}$ und/oder $< 90 \text{ mmHg}$
Neurotoxizitätssymptome, auf die es zu achten gilt	Verwirrung, Probleme mit der Sprache oder Konzentration, Probleme beim Wachbleiben, ungewöhnliches Handeln, Kopfschmerzen, Unruhe, Krampfanfälle
Erhöhtes Infektionsrisiko	Temperaturüberwachung: Im häuslichen Setting drei Mal pro Tag in den ersten 48 Stunden nach der Step-up-Dosierung, die im ambulanten klinischen Setting verabreicht wird
Allgemeine Überlegungen	Anweisung, die Fachkraft des Gesundheitswesens über alle Veränderungen des Allgemeinzustands zu informieren (z. B. Kopfschmerzen, Schwindel, Schmerzen, Übelkeit/ Erbrechen). Während der 48 Stunden nach der Step-up-Dosierung oder bei auftretenden neurologischen Veränderungen nicht Auto fahren und keine schweren Maschinen bedienen
Notfallkontakte	Wann HCPs zu kontaktieren sind, wer zu kontaktieren ist, wann die Notfallambulanz aufzusuchen ist und welche Informationen dort benötigt werden. HCP legt Kontaktdaten für den Notfall vor

BP: Blutdruck (blood pressure); BsAb: bispezifischer Antikörper (bispecific antibody); CRS- Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome); HCP: Fachkraft des Gesundheitswesens
Quellen: Rivera 2020

um nur einige zu nennen) sollten alle älteren Patient/innen einem geriatrischen Screening und/oder einer Untersuchung unterzogen werden, um Defizite in Bezug auf den Gesundheitszustand und den Funktionsstatus, einschließlich des Ernährungsstatus, vor Beginn der BsAb-Behandlung zu identifizieren. Ernährungsbezogene Mangelerscheinungen werden in dieser Population mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert (Aaldriks 2013; Zhang 2021; Zhang 2019) und sind ein großer Risikofaktor für ein schlechtes Ansprechen auf die Behandlung (Murry 1998).

Aufklärung von Patient/innen und Pflegepersonen

Ein weiterer wichtiger Schritt vor der tatsächlichen Verabreichung der BsAb-Immuntherapie ist die Bereitstellung von Informationen für Patient/innen und Pflegepersonen (**Abbildung 1**). Aufgrund des mit der BsAb-Immuntherapie assoziierten signifikanten Toxizitätsprofils ist es ratsam, Patient/innen und ihren Pflegepersonen geeignete Informationen in ausreichender Menge zur Verfügung zu stellen, damit diese ihre Einwilligung erklären können. Eine Fachkraft des Gesundheitswesens mit entsprechenden Kenntnissen über die BsAb-Immuntherapie sollte die Informationen

zu den Risiken und Vorteilen dieser Behandlung in einer für die Patient/innen und Pflegepersonen verständlichen Sprache vorlegen und zur Verfügung stehen, falls sich anschließend Fragen der Patient/innen ergeben.

Die Aufklärung von Patient/innen, einschließlich mündlicher und schriftlicher Informationen zu Nebenwirkungen, Selbstüberwachung, Umgang mit Ereignissen und Informationen dazu, wer im Notfall zu kontaktieren ist, ist entscheidend für die sofortige Erkennung, die Meldung und das Management von Symptomen (**Tabelle 1**) (Crombie 2024; Taylor 2019). In regelmäßigen Abständen sollte ein Follow-up erfolgen, um zu prüfen, ob die Patient/innen das Aufklärungsmaterial verstanden haben und ob es Veränderungen im häuslichen Setting gegeben hat.

Patient/innen und Pflegepersonen sollte beigebracht werden, wie wesentliche Veränderungen der Vitalzeichen und klinische Symptome von Hypoxie oder Hypotonie erkannt werden. Es ist hilfreich, wenn Patient/innen und Pflegepersonen grundlegende Daten zu den Vitalzeichen an die Hand gegeben werden, damit im Bedarfsfall ein Abgleich erfolgen kann.

Es wird empfohlen, dass Patient/innen eine Karte im Portemonnaie mit sich führen, auf der steht, dass sie

Modul IV: Verabreichung und Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

eine BsAb-Behandlung erhalten, welche potenziellen Nebenwirkungen auftreten können und wie Kontakt zur behandelnden Einrichtung aufgenommen werden kann (Crombie 2024).

Techniken für die Unterstützung und Erleichterung der gemeinsamen Entscheidungsfindung

Die gemeinsame Entscheidungsfindung ist ein wichtiger Aspekt der patientenzentrierten Gesundheitsversorgung. Gemeinsame Entscheidungen sind gegebenenfalls besonders wichtig für Patient/innen mit rezidivierenden oder refraktären hämatologischen Malignomen, weil es für sie häufig keinen einheitlichen Versorgungsstandard gibt, was die Auswahl der Behandlung komplex gestaltet. Darüber hinaus treten die Herausforderungen, die im Rahmen der Erstdiagnose entstanden sind, beim Rezidiv häufig erneut und verschlimmert auf (Hulin 2017). In diesem Setting entstehen gegebenenfalls mehr Möglichkeiten für Fachkräfte des Gesundheitswesens und Patient/innen, die Behandlungsentscheidungen an klinische Faktoren und Präferenzen, Werte und Ziele des Patienten bzw. der Patientin anzupassen (Kane 2014). Die gemeinsame Entscheidungsfindung umfasst a) die Aufklärung von Patient/innen über Behandlungsoptionen und ihre Einbeziehung in die Entscheidung, b) die Beurteilung der Präferenzen von Patient/innen, was ihre Rolle bei der Entscheidung angeht, c) die Besprechung aller Behandlungsoptionen und d) die Unterstützung der Erkundung von Behandlungsoptionen durch Patient/innen, bevor eine Entscheidung getroffen wird (Elwyn 2012; Legare 2013).

Eine Analyse der entsprechenden Literatur ergibt drei kritische, jedoch modifizierbare Hindernisse in Bezug auf die Kommunikation und die Entscheidung über die Behandlung im hämatologischen Setting.

1. Kliniker/innen unterschätzen häufig den Informationsbedarf von Patient/innen mit hämatologischen Malignomen, ebenso wie die gewünschten Arten von Informationen.
2. Die Wahrnehmung von Kliniker/innen, was den Wert und die Ziele der Behandlung betrifft, unterscheidet sich oft von der der Patient/innen.
3. Kliniker/innen und Patient/innen berichten von widersprüchlichen Wahrnehmungen ihrer Rolle bei der Entscheidungsfindung, wobei Patient/innen eher eine gemeinsame oder aktive Rolle bevorzugen und diese Haltung von Kliniker/innen häufig nicht geteilt wird (Covvey 2019).

Leider wurde bisher nur in sehr wenigen klinischen Studien untersucht, wie die Behandlungspräferenzen aussehen und sich durch die langfristigen Erfahrungen des Krebsüberlebens verändern. Eine kleine qualitative Studie untersuchte und identifizierte über Patientenbefragungen vier Eigenschaften der Behandlung, die für Patient/innen hohe Priorität haben, und vier Eigenschaften, die für Patient/innen niedrige Priorität haben (**Kasten 1**).

Im Rahmen einer weiteren Studie wurden Hindernisse für die Entscheidungsfindung bei der Wahl der Behandlung untersucht, über die in der Literatur zu hämatologischen Malignomen berichtet wurde. Zu solchen Hindernissen zählten: Fehleinschätzungen von Kliniker/innen bezüglich der Werte und Behandlungsziele von Patient/innen; unterschiedliche Wahrnehmungen bezüglich der präferierten Rolle von Patient/innen bei

Kasten 1. Liste der Eigenschaften der Behandlung von hoher oder niedriger Priorität, wie von Patient/innen mit rezidivierendem/refraktärem malignem Myelom genannt

Höhere Priorität	
Lebenserwartung	Die Dauer der Verlängerung des Lebens durch die Behandlung (oder nicht)
Physische Nebenwirkungen	Verstärkt nicht die häufigen Nebenwirkungen wie Erschöpfung
Kognitive Nebenwirkungen	Trägt nicht zu Gedächtnis- oder Konzentrationsproblemen bei
Finanzielle Auswirkungen	Wer die Kosten der Behandlung trägt (z. B. Staat, Versicherung)
Niedrigere Priorität	
Verabreichungsform	Wie die Behandlung verabreicht wird (z. B. oral zu Hause oder per Infusion im Krankenhaus/in der Klinik)
Behandlungsintervalle	Ermöglicht Unterbrechungen oder Pausen zwischen Behandlungszeiträumen
Psychologische/emotionale Nebenwirkungen	Nebenwirkungen der Behandlung sind vorauszusehen, so dass Pläne gemacht werden können
Nebenwirkungen mit Auswirkungen auf Schlaf und Stimmung	Verstärkt weder Schlafstörungen noch Stimmungsschwankungen
Quelle: Parsons 2019	

Modul IV: Verabreichung und Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

Tabelle 2. Rolle von Pflegekräften bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung

Rolle	Aktivitäten
Mitglied des Pflorgeteams	Beilegung von Konflikten innerhalb des multidisziplinären Teams und Unterstützung des gemeinsamen Entscheidungsfindungsprozesses bei gleichzeitiger objektiver Einschätzung der besten Option. Enger Kontakt mit Patient/innen ermöglicht die direkte Beteiligung an der gemeinsamen Entscheidungsfindung.
Entscheidungscoach	Regelmäßiger Patientenkontakt ermöglicht Pflegekräften die Bereitstellung von nichtdirektiver Unterstützung. Beurteilung der Entscheidungsbedürfnisse von Patient/innen zur Anpassung von Aktivitäten zur Entscheidungsunterstützung an diese Bedürfnisse, Überwachung und Unterstützung des Fortschritts bei der Umsetzung von Entscheidungen, Unterstützung von Patient/innen bei der Abklärung von Werten und angestrebten Zielen oder Ergebnissen.
Patientenfürsprecher/in	Pflegekräfte setzen ihr onkologisches Fachwissen und ihre Erfahrung ein, um Patient/innen dabei zu helfen, komplexe Informationen über die Krebsbehandlung mit persönlichen Präferenzen, einschließlich in Bezug auf die Lebensqualität, in Einklang zu bringen; Pflegekräfte setzen sich im multidisziplinären Team für die Präferenzen von Patient/innen ein.
Laufender Kontakt	Pflegekräfte agieren als Vermittler/innen, die die Sichtweise von Patient/innen anderen Mitgliedern des Teams nahebringen; in dieser Rolle bringen sie Fachkräfte des Gesundheitswesens und Patient/innen/Angehörige einander näher. Pflegekräfte führen laufende Beurteilungen potenzieller Entscheidungskonflikte und/oder des Bedauerns bezüglich der getroffenen Entscheidungen durch.

Übernommen von: Olling 2021

der Entscheidungsfindung; Sprachgebrauch von Kliniker/innen (LeBlanc 2019). Interessant anzumerken ist, dass laut den Ergebnissen einer systematischen Cochrane-Prüfung die Nutzung von Entscheidungshilfen (d. h. Broschüren, Videos oder webbasierte Aufklärungshilfsmittel zu Behandlungen, Behandlungsoptionen usw.) zur Unterstützung der Entscheidungsfindung der Patient/innen (nicht spezifisch an eine Population von Krebspatient/innen gerichtet) dazu führt, dass Patient/innen sich umfassender, besser und klarer über die Punkte informiert fühlen, die ihnen am wichtigsten sind. Darüber hinaus sind ihre Erwartungen an die Vorteile und Risiken vermutlich exakter, wenn solche Hilfsmittel zum Einsatz kommen und die Wahrscheinlichkeit, dass sie mehr an der Entscheidungsfindung teilhaben, steigt. Die Verwendung von Hilfsmitteln kann Patient/innen dabei unterstützen, zu Entscheidungen zu gelangen, die besser zu ihren Werten passen und die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass Patient/innen mit ihrem Arzt bzw. Ihrer Ärztin über Behandlungspläne sprechen (Legare 2017).

Neben den oben beschriebenen Hilfsmitteln zur Entscheidungsfindung befürworten einige Autor/innen auch die Verwendung von Kommunikationstools zur Beurteilung der Behandlungsziele und Werte von Patient/innen im Bezug auf die Ergebnisse (z. B. Wirksamkeit, Sicherheit, Lebensqualität), zur Sammlung von Informationen über das von Patient/innen bevorzugte Maß der Einbeziehung in den Entscheidungsprozess und zur Beurteilung von Informationslücken zur Sicherstellung des Verständnisses von Patient/innen (Bylund 2023). Ein Tool zur Unterstützung der gemeinsamen Entscheidungsfindung ist der aus 9 Punkten bestehende

Fragebogen zur gemeinsamen Entscheidungsfindung (SDM-Q-9), wenngleich dieser bisher nur im Setting von Patient/innen mit soliden Tumoren evaluiert wurde (Wu 2019). Die Einbeziehung von Pflegepersonen in Möglichkeiten zum Informationsaustausch außerhalb des medizinischen Umfelds (Hubbard 2010) und die Einbeziehung einer breiteren Gruppe von Mitgliedern aus dem multidisziplinären Team sowie die Berücksichtigung kultureller Vielfalt sind hilfreiche Punkte für die gemeinsame Entscheidungsfindung (Kane 2014).

In der Onkologie tätige Pflegekräfte spielen eine entscheidende Rolle, was die Unterstützung von Patient/innen beim Navigieren und Verstehen der wichtigsten Entscheidungen, vor denen sie stehen, angeht. Ihr breites Wissen und ihre Erfahrung in Bezug auf die medizinische Seite schwieriger Entscheidungen zum Symptommanagement und zur Behandlung der Erkrankung, die sich auf die Lebenserwartung und Lebensqualität auswirken kann, sowie ihre enge Beziehung zu Patient/innen und Angehörigen bieten Einblicke in die Vorlieben und Werte von Patient/innen, so dass Pflegekräfte eine entscheidende Rolle bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung spielen können – selbst wenn sie ihre einflussreiche Rolle selbst nicht erkennen (Tabelle 2) (Olling 2021).

Dosierungs- und Verabreichungspläne für Immuntherapien mit T-Zell-Engagern

Die Step-up-Dosierung ist eine nahezu einzigartige Vorgehensweise bei der BsAb-Immuntherapie. Die Begründung liegt darin, dass es sich bei diesen

Modul IV: Verabreichung und Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

Zellwirkstoffen um T-Zell-Engager handelt, das bedeutet, die T-Zellen werden beteiligt, damit sie das Target abtöten. Als Reaktion auf den „Angriff“ setzen B-Zellen Zytokine frei. Kommt es zu einer Überaktivierung von Immunzellen, so kann das Resultat zum CRS und/oder zum Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) führen. Mit einer niedrigen Dosierung zu beginnen, kann dazu beitragen, das Immunsystem vorzubereiten oder die Krankheitslast zu verringern und das CRS-Risiko zu senken (Lim 2024). Der Behandlungsplan für Blinatumomab sieht eine Step-up-Dosierung in einem einzelnen Schritt (etwa 1/3 der vollen Dosis) vor, während die übrigen BsAbs die Step-up-Dosierung in zwei oder drei Schritten vorsehen (wöchentliche oder zweiwöchentliche

Dosierung) (Tabelle 3). Die erste Step-up-Dosierung reicht in der Regel von 1/300 bis 1/3 der vollen Dosis; die zweite von 1/60 bis 1/2 der vollen Dosis. Der Step-up-Dosierungsplan umfasst in der Regel die Auflösung von unerwünschten Ereignissen, die vor der Verabreichung einer zweiten Dosis aufgetreten sind (Lim 2024).

Die Wirkung der Vorbereitungs-dosis kann verlorengehen, wenn die Verabreichung des Medikaments unterbrochen oder verzögert wird, weil eine Infektion oder unerwünschte Ereignisse vorliegen, die abgeklungen sein müssen, bevor die Behandlung fortgesetzt werden kann. Die Wiederaufnahme der Dosierung nach einer Unterbrechung oder Verzögerung sollte auf Einzelfallbasis und auf der Grundlage pharmakokinetischer Daten

Tabelle 3. Dosierungspläne für zur Behandlung von hämatologischen Malignomen zugelassene BsAb-Immuntherapien mit T-Zell-Engagern

BsAb	Verabreichungsweg	Step-up-Dosierung	Wöchentliche/Folgedosierung	Anmerkungen
Blinatumomab (Blincyto®) B-Zell ALL mit MRD (minimale Resterkrankung)	IV		Induktion: Tag 1-28, 28 µg/Tag kontinuierlich IV mit Infusionspumpe Konsolidierung: Tag 1-28, 28 µg/Tag	Hospitalisierung wird für die ersten 9 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus empfohlen. Beaufsichtigung durch HCP oder Hospitalisierung für nachfolgenden Zyklusstart und erneuten Start wird empfohlen
Blinatumomab (Blincyto®) B-Zell ALL, r/r	IV	Induktionszyklus 1: Tag 1-7, 9 µg/Tag Tag 8-28, 28 µg/Tag Induktionszyklus 2: Tag 1-28, 28 µg/Tag	Konsolidierungszyklen 3-5: Tag 1-28, 28 µg/Tag Fortgesetzte Therapiezyklen 6-9: Tag 1-28, 28 µg/Tag	Hospitalisierung wird für die ersten 9 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus empfohlen. Für alle folgenden Zyklusstarts und die erneute Initiierung (d. h. Behandlung für 4 oder mehr Stunden unterbrochen) wird Beaufsichtigung durch HCP oder Hospitalisierung empfohlen
Mosunetuzumab (Lunsumio®) r/r folliculäres Lymphom	IV	Zyklus 1 Tag 1: 1 mg; Tag 8: 2 mg; Tag 15: 60 mg Zyklus 2 Tag 1: 60 mg	Zyklus 3+ Tag 1: 30 mg	
Glofitamab (Columvi®) r/r DLBCL, DLBCL, folliculäres Lymphom	IV	Zyklus 1 Tag 1, Obinutuzumab 1000 mg; Tag 8, 2.5 mg; Tag 15, 10 mg Zyklus 2 Tag 1, 30 mg	Zyklen 2-12 Tag 1, 30 mg	Verabreichung in einem Setting mit unmittelbarem Zugang zu medizinischer Unterstützung im Umgang mit CRS. Spezifische Dosierungsanweisungen sind beim erneuten Start von Glofitamab einzuhalten.
Epcoritamab (Epkiny®) (Tepkinly®) r/r DLBCL, B-Zell-Lymphom in fortgeschrittenem Stadium	s.c.	Zyklus 1 Tag 1, 0.16 mg; Tag 8, 0.8 mg	Zyklus 1 Tag 15, 48 mg; Tag 22, 48 mg Zyklus 2 & 3 Tage 1, 8, 15, 22, 48 mg Zyklus 4-9 Tage 1 & 15, 48 mg Zyklus 10+ Tag 1, 48 mg	Hospitalisierung für 24 Stunden nach Verabreichung von Zyklus 1, Hospitalisierung mit Tag-15-Dosis von 48 mg (volle Dosis)

Modul IV: Verabreichung und Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

Tabelle 3. Dosierungspläne für zur Behandlung von hämatologischen Malignomen zugelassene BsAb-Immuntherapien mit T-Zell-Engagern

BsAb	Verabreichungsweg	Step-up-Dosierung	Wöchentliche/Folgedosierung	Anmerkungen
Teclistamab (Tecvayi®) r/r MM	s.c.	Tag 1, 0.06 mg/kg Tag 4, 0.3 mg/kg	Tag 7, 1.5 mg/kg Dann: wöchentlich bis zur Progression der Erkrankung	Hospitalisierung während der Step-up-Dosierung zur CRS-Überwachung wird dringend empfohlen
Talquetamab (Talvey) r/r MM Wöchentlich	s.c.	Tag 1, 0.01 mg/kg Tag 4, 0.06 mg/kg	Tag 7, 0.4 mg/kg Dann: wöchentlich bis zur Progression der Erkrankung	Hospitalisierung während der Step-up-Dosierung zur CRS-Überwachung wird dringend empfohlen
Talquetamab (Talvey®) r/r MM Zweiwöchentlich	s.c.	Tag 1, 0.01 mg/kg Tag 4, 0.06 mg/kg Tag 7, 0.4 mg/kg	Tag 10, 0.8 mg/kg alle 2 Wochen bis zur Progression der Erkrankung	Hospitalisierung während der Step-up-Dosierung zur CRS-Überwachung wird dringend empfohlen
Elranatamab (Elrexio®) r/r MM	s.c.	Tag 1, 12 mg Tag 4, 32 mg	Tag 8: 76 mg bis Woche 24 Woche 25: 76 mg zweiwöchentlich	Hospitalisierung für 48 Stunden nach Verabreichung der ersten Step-up-Dosierung und für 24 Stunden nach Verabreichung der zweiten Step-up-Dosierung.

ALL: akute lymphoblastische Leukämie (acute lymphoblastic leukemia); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome), DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); HCP: Fachkraft des Gesundheitswesens (healthcare professional); IV: intravenöse Infusion; MM: multiples Myelom; MRD: minimale Resterkrankung (minimal residual disease); r/r: rezidivierend/refraktär; SQ: subkutane Injektion
Quellen: Amgen (Blinatumomab); Genentech (Mosunetuzumab); Genentech (Glofitamab); Genmab (Epcoritamab); Janssen (Talquetamab); Janssen (Teclistamab); Pfizer (Elranatamab)

evaluiert werden (Elmeliegy 2024). Falls es zu einer Unterhandlungsunterbrechung von länger als 6 Wochen kommt, nachdem die volle Dosis erreicht wurde, kann es erforderlich sein, die Vorbereitungs- und Eskalationsdosis zu wiederholen.

Die Verabreichung der meisten BsAbs mittels einer subkutanen (SC) Injektion bietet mehrere Vorteile gegenüber der intravenösen (IV) Verabreichung. Die subkutane Dosierung kann den Komfort und die Einhaltung durch Patient/innen im Vergleich zur IV-Infusion erhöhen, wichtiger ist jedoch, dass die langsamere Aufnahme bei der SC-Dosierung das Risiko von CRS und anderer unerwünschter Ereignisse senken und die Dosisintensität erhöhen kann (Ball 2023).

Letztlich unterscheidet sich bei BsAbs nicht nur der Verabreichungsweg, sondern auch die Dauer der Verabreichung. Beispielsweise gibt es für Mosunetuzumab und Glofitamab feste Behandlungspläne, während Teclistamab und Talquetamab verabreicht werden, bis die Erkrankung voranschreitet oder eine Toxizität festgestellt wird.

Fachkräften des Gesundheitswesens, die an der Verabreichung der BsAb-Immuntherapie mit T-Zell-Engagern beteiligt sind, wird geraten, molekulspezifische Anweisungen zu Dosierungsplänen sowie zu behandlungsbedingten Toxizitäten und dem Management derselben in den Fachinformationen der Hersteller nachzulesen. Die Internetadressen der Hersteller der in diesem Modul beschriebenen Moleküle finden sich im Abschnitt Literaturverzeichnis.

Verabreichung

Die meisten Hersteller empfehlen, dass diese Moleküle von einer qualifizierten Fachkraft des Gesundheitswesens (HCP) mit geeigneter medizinischer Unterstützung zum Management schwerer Reaktionen wie CRS und ICANS verabreicht werden.

Prämedikation

Die Prämedikation, einschließlich der Gabe von prophylaktischen Corticosteroiden, ist gemäß den

Modul IV: Verabreichung und Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

Fachinformationen für jeden BsAb zu verabreichen (Crombie 2024). Generell wird eine Kombination aus Acetaminophen (einem Antipyretikum und einem Analgetikum), Diphenhydramin (einem Antihistamin) und Corticosteroid empfohlen. Dexamethason wird bevorzugt, weil es mit einer niedrigeren CRS-Inzidenz als andere Corticosteroide assoziiert wird.

Unerwünschte Ereignisse

Die unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der BsAb-Immuntherapie mit T-Zell-Engagern sind auf den pharmakologischen Effekt dieser Wirkstoffe zurückzuführen, der auf dem Start eines immunologischen Angriffs auf tumorassoziierte Antigene basiert, der die T-Zell-Proliferation und die Lyse der Tumorzellen verursacht (Geraud 2024). Wie bei allen Wirkstoffen, die zur Krebsbehandlung eingesetzt werden und tumorassoziierte Antigene anvisieren, sind Toxizitäten entweder ein erwarteter „On-Target“-Effekt, der mit dem tumorassoziierten Antigen zusammenhängt, oder ein unerwarteter „Off-Target“-Effekt, der nicht mit dem tumorassoziierten Antigen zusammenhängt. Das Sicherheitsprofil von unerwünschten „On-Target“-Ereignissen variiert je nach Art und Umfang der Wirkung, die das tumorassoziierte Antigen auf das gesunde Gewebe ausübt.

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) ist die erste eintretende und häufigste systemische Reaktion auf T-Zell-Engager. Andere häufige unerwünschte Ereignisse,

über die im Zusammenhang mit T-Zell-Engagern berichtet wird, sind neurologische unerwünschte Ereignisse wie das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS), Infektionen, Tumor-Flare-Reaktionen und Zytopenien (Geraud 2024). Unerwünschte Ereignisse, die mit T-Zell-Engagern assoziiert werden, hängen stark von der Dosierungsintensität der Behandlung ab. Das Profil der unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit T-Zell-Engagern ist relativ konstant und vorhersagbar und die Ereignisse treten in der Regel während der Step-up-Dosierung oder kurz nach der Verabreichung ein (Geraud 2024). Das Eintreten und der Schweregrad von unerwünschten Ereignissen können jedoch von bestimmten patienten-, erkrankungs- und behandlungsbezogenen Risikofaktoren beeinflusst werden (Tabelle 4).

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Wenngleich das CRS ebenfalls eine häufige Nebenwirkung der CAR-T-Zell-Therapie und anderer Immuneffektortherapien ist, unterscheiden sich bei Therapien mit T-Zell-Beteiligung der Zeitpunkt des Eintretens, die Qualität und der Schweregrad (Crombie 2024). Darüber hinaus ist das CRS eine große Herausforderung für die weitere Entwicklung von BsAbs, die die T-Zellen einbeziehen.

Die Anzeichen und Symptome von CRS ähneln denen einer infusionsbezogenen Reaktion; die infusionsbezogenen Reaktionssymptome entsprechen den allergischen Symptomen mit hypersensibler Reaktion, während die CRS-Symptome der fiebrigen Reaktion aufgrund der

Tabelle 4. Risikofaktoren für bestimmte unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der BsAb-Immuntherapie mit T-Zell-Engagern

	CRS	ICANS	Infektionen
Patientenspezifisch	Komorbiditäten, Infektionen	CRS; jüngeres Alter; präexistente neurologische Erkrankungen	Alter; Komorbiditäten; vorherige regelmäßige Episoden oder Infektionen; CRS; Lymphopenie (B-Zell- und T-Zell-Defizienz); Neutropenie;
Erkrankungsbedingt	Tumorlast	Tumorlast	Refraktäre, schlecht kontrollierte Erkrankung
Behandlungsbedingt	Höhere BsAb-Dosis		Hohe Dosierung und lange Dauer der Gabe von Glucocorticoiden; TNF- α -Inhibition; bakterielle und granulomatöse Infektionen, vorherige Verabreichung eines monoklonalen CD38-Antikörpers; Virusreaktivierung
Kommentare	CRS tritt häufig frühzeitig nach der BsAb-Verabreichung ein	CRS häufig vorausgegangen	Biologisches Alter wichtiger als chronologisches Alter; Verlauf vorheriger Infektionen ist ein sensibler Parameter für das Infektionsrisiko; BCMA-anvisierende Therapien verursachen eine stärker ausgeprägte Depletion von B-Zellen und normalen Plasmazellen; CRS eher mit bakteriellen als mit viralen oder Pilzinfektionen assoziiert

BCMA: B-Zell-Maturationsantigen (B-cell maturation antigen); BsAbs: bispezifische Antikörper (bispecific antibodies); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome); ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
 Übernommen von: Ludwig 2023

Modul IV: Verabreichung und Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

inflammatorischen Immunreaktion, ausgelöst durch die Aktivität der Therapie, entsprechen. Die infusionsbedingte Reaktion geht dem CRS häufig voran. Für die Zwecke des vorliegenden Textes werden die beiden Ereignisse gemeinsam als CRS beschrieben.

Das Auftreten von Fieber, bei dem es sich um ein isoliertes Anzeichen handeln kann, kann durch schwere Reaktionen verkompliziert werden, wenn das CRS nicht frühzeitig erkannt und behandelt wird. Zu den Anzeichen und Symptomen einer schweren Reaktion zählen Hypotonie, Tachypnoe, Hypoxämie und Organfunktionsstörungen. Die diese Anzeichen und Symptome von CRS sich mit denen von Infektionen oder anderen Störungen überschneiden können, sollten eine detaillierte Anamnese, eine körperliche Untersuchung und Labortests bei allen Patient/innen mit Verdacht auf CRS durchgeführt werden.

Das CRS tritt in der Regel innerhalb von 24 Stunden nach der intravenösen Infusion von BsAbs und mindestens 24 Stunden nach einer subkutanen Verabreichung auf (Usmani 2021). Jedoch variieren Inzidenz, zeitlicher Ablauf

und Einsetzen des CRS je nach Subtyp der Erkrankung, BsAb-Präparat, Verabreichungsweg (intravenös oder subkutan) und Dosierungsplan (Crombie 2024).

In der MajesTEC-1-Studie, die Daten für die Zulassung von Teclistamab lieferte, waren 50 % der CRS-Fälle Grad 1 und 21 % Grad 2 zuzuordnen und 33 % der Patient/innen hatten ein CRS-Ereignisse > Grad 1. Das CRS trat während der Step-up-Dosierung auf und Tocilizumab konnte das Risiko eines nachfolgenden CRS bei Patient/innen reduzieren, die das Medikament zur Behandlung des ersten CRS-Ereignis erhalten hatten. Diese Autor/innen empfehlen auch die Untersuchung des Patienten bzw. der Patientin vor der BsAb-Verabreichung auf Fieber und/oder Anzeichen einer Infektion (Martin 2023). In den meisten Studien wurde über das Eintreten von BsAb-assoziierten CRS-Ereignissen in Zyklus 1 während der Step-up-Dosierung innerhalb einiger Stunden bis zu einem Tag nach der Infusion berichtet. Die Ereignisse hielten einen bis drei Tage lang an und nur selten war die Verlegung auf eine Intensivstation erforderlich (Gurumurthi 2023).

Tabelle 5. Grading-Konsens für das Zytokin-Freisetzungssyndrom gemäß der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)

Anzeichen/ Symptome	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Fieber ¹	Temperatur ≥ 38.0°C	Temperatur ≥ 38.0°C	Temperatur ≥ 38.0°C	Temperatur ≥ 38.0°C
MIT				
Hypotonie	Keine	IV-Flüssigkeitsgabe, falls erforderlich, jedoch keine Vasopressoren	Ein Vasopressor erforderlich, mit oder ohne Vasopressin	Mehrere Vasopressoren erforderlich (ausgenommen Vasopressin). Die Zugabe des weiten Wirkstoffs, abgesehen von Vasopressin, ist eine starke Indikation für hämodynamische Instabilität nach der ersten Intervention
UND/ODER ²				
Hypoxie	Keine	Niedrig-Fluss-O ₂ über Nasenkanüle ³ oder Druckzylinder erforderlich	O ₂ über Hoch-Fluss-Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Non-Rebreather-Maske oder Venturi-Maske erforderlich	O ₂ über positiven Druck (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung) erforderlich

BiPAP: zweiphasischer positiver Atemwegsdruck (bilevel positive airway pressure); CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (continuous positive airway pressure); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome); IV: intravenös.

¹ Fieber wird definiert als Temperatur von ≥ 38,0°C, die keiner anderen Ursache zuzuschreiben ist. Wenn das Fieber durch Antipyretika oder Tocilizumab oder Corticosteroide gesenkt wird, besteht keine Schwere nach CRS-Grad; das CRS-Grading wird durch Hypotonie und/oder Hypoxie bestimmt. ² CRS-Grad wird durch das schwerere Ereignis bestimmt: Hypotonie oder Hypoxie ohne andere Ursache. Ein Patient mit Fieber von 39,5°C, Hypotonie mit einem Vasopressor und Hypoxie mit Niedrig-Fluss-Nasalkanüle wird z. B. als CRS Grad 3 klassifiziert.

³ Eine Niedrig-Fluss-Nasalkanüle bietet eine Sauerstoffversorgung von ≤ 6 l/Minute. Niedrig-Fluss umfasst auch die Sauerstoffgabe per Druckzylinder, wie sie gelegentlich in der Pädiatrie erfolgt. Eine Hoch-Fluss-Nasalkanüle bietet eine Sauerstoffversorgung von > 6 l/Minute
Übernommen von: Lee, 2019

Modul IV: Verabreichung und Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

Prophylaxe

Die Prämedikation mit Steroiden und die Step-up-Dosierung zum Zeitpunkt der Behandlungsinitiierung können das CRS-Risiko mindern sowie die Schwere und Dauer reduzieren (**Tabelle 6**). Steroide als Prämedikation und die Einhaltung jeder Step-up-Dosierung werden häufig eingesetzt, um das CRS-Risiko weiter zu reduzieren. In der jüngeren Vergangenheit wurde der Einsatz von CD3-Antikörpern mit reduzierter CD3-Affinität zur Entkopplung der Abtötung von T-Zellen von der Zytokinsekretion untersucht (Klein 2024).

Grading („Einstufung“):

Die American Society for Transplantation and Cellular Therapy hat ein Schema für die Einstufung von CRS entwickelt (**Tabelle 5**).

Management

Die unterstützende Versorgung sollte bei Patient/innen initiiert werden, die das CRS entwickeln, einschließlich der sofortigen Verabreichung von rezeptorblockierenden IL-6-Antikörpern (d. h. Tocilizumab) oder Steroiden. Die vorübergehende Dosisreduzierung oder -unterbrechung kann zur Anwendung kommen, wenn BsAbs mit kurzer Halbwertszeit über eine kontinuierliche intravenöse Infusion verabreicht werden (van de Donk 2023). Weitere unterstützende Versorgungsinterventionen sind Antipyretika (Acetaminophen), die intravenöse Gabe von Flüssigkeit und die zusätzliche Gabe von Sauerstoff (**Tabelle 6**). Typischerweise erholen sich Patient/innen nach unterstützenden Versorgungsmaßnahmen schnell, jedoch kann ein schwereres CRS (Grad 3 bis 4) eine intensive Überwachung und Unterstützung auf einer Intensivstation erforderlich machen und sollte als lebensbedrohlich erachtet werden.

Tabelle 6. Management des Zytokin-Freisetzungssyndroms nach Gradeinteilung	
Grad 1	Zu Hause: Acetaminophen, bei wiederkehrendem Fieber und klinischer Stabilität; orale Hydratation Zu Hause oder im ambulanten Setting: Bei refraktärem/rezidivierendem Fieber einmalige Gabe von 10 mg Dexamethason erwägen. Zu Hause bleiben, sofern klinisch stabil und keine weiteren besorgniserregenden Symptome auftreten; ansonsten Vorstellung in einer Einrichtung der Gesundheitsversorgung. Erwägung der Verabreichung von Dexamethason und persönlicher Evaluierung bei Patient/innen mit multiplen erkrankungsbezogenen Risikofaktoren oder Komorbiditäten; Erwägung der täglichen Gabe von Dexamethason bei persistierenden Symptomen Erwägung der Anti-Zytokintherapie (z. B. Tocilizumab) bei protrahiertem Fieber (> 48 Stunden trotz Medikamenten); die frühzeitige Gabe von Tocilizumab nach der Verabreichung von Dexamethason sollte bei Patient/innen mit mehreren medizinischen Risikofaktoren erwogen werden
Grad 2	Persönliche Evaluierung aller Patient/innen. Stationäres Management wird in den meisten Fällen von CRS Grad 2 empfohlen, es sei denn, die ambulante Einrichtung verfügt über qualifiziertes Personal und es liegt keine Hypoxie vor Acetaminophen nach Bedarf, bis zu 3-4 Mal/Tag 10 mg Dexamethason alle 12 Stunden Gabe von IV-Flüssigkeit/Sauerstoff nach Bedarf Verabreichung von Tocilizumab, wenn die Symptome trotz der Gabe von IV-Flüssigkeit und Dexamethason persistieren oder klinische Instabilität vorliegt
Grad 3	Sofortige Aufnahme im Krankenhaus zur hämodynamischen Überwachung, Verabreichung von IV-Flüssigkeit, Sauerstofftherapie und Vasopressor Verabreichung von Acetaminophen IV nach Bedarf, Dexamethason IV, bis zur Auflösung auf ≤ Grad 1, gefolgt von Dexamethason-Taper Evaluierung auf Sepsis und Erwägung empirischer Antibiotika Verabreichung von Tocilizumab und Erwägung alternativer Wirkstoffe, wenn Grad 3 trotz maximaler Dosierung persistiert Wenn das CRS auf die Maßnahmen zum Management nicht anspricht, Verlegung auf die ITS
Grad 4	Verlegung auf die ITS zur hämodynamischen Überwachung, Verabreichung von IV-Flüssigkeit, Sauerstofftherapie und Vasopressoren Acetaminophen IV und Dexamethason IV, bis zur Auflösung auf ≤ Grad 1, gefolgt von Dexamethason-Taper Verabreichung von Tocilizumab und wenn wiederholte Dosen Tocilizumab verabreicht wurden, Erwägung alternativer Wirkstoffe, wenn Grad 4 CRS trotz maximaler Dosierung des ersten Wirkstoffs persistiert
ITS: Intensivstation. Patient/innen, die mit Antipyretika oder Corticosteroiden behandelt werden, bekommen unter Umständen kein Fieber als CRS-Symptom. Tocilizumab sollte nicht häufiger als zweimal pro CRS-Ereignis (im Abstand von mindestens 8 Stunden) oder dreimal innerhalb eines Zeitraums von 6 Wochen verabreicht werden. Übernommen von: Crombie 2024	

Modul IV: Verabreichung und Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

Dosismodifikation und erneute Behandlung

Dosismodifikationen, Dosierungsunterbrechungen oder Verzögerungen der nächsten Dosis, so dass eine Wiederholung der Step-up-Dosierung zur Vorbereitung erforderlich ist, können nach einer CRS-Episode notwendig sein. Da diese Maßnahmen zwischen BsAbs variieren, ist es ratsam, die Fachinformationen für die einzelnen BsAbs zu konsultieren, um detaillierte Anweisungen nachzulesen. Die Notwendigkeit und Eignung zur erneuten Behandlung einzelner Patient/innen mit einem BsAb nach einer Episode hochgradiger Toxizität wie z. B. CRS sollte auf der Grundlage der Anweisungen des Herstellers ermittelt werden (Crombie 2024).

Neurotoxizität

Zur mit T-Zell-Engagern assoziierten Neurotoxizität kommt es selten; sie kann gleichzeitig mit oder kurz nach dem CRS oder auch allein auftreten (van de Donk 2023). Tritt sie auf, so geschieht dies in Form des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS), das

charakterisiert ist durch Kopfschmerzen und Schwindel und/oder Delirium, Dysphagie, Tremor, Lethargie und Konzentrationsprobleme. Das ICANS tritt seltener auf und weist in der Regel einen niedrigeren Schweregrad bei BsAbs auf als die CAR-T-Zell-Therapie; die gemeldete Inzidenz über klinische Studien hinweg liegt bei 1 % bis 8 % (Crombie 2024). Durch Step-up-Dosierung und Prämedikation kann das ICANS-Risiko gesenkt werden. Da es bei BsAbs selten zu Neurotoxizität kommt, sind neurologische Tests bei Patient/innen, die asymptomatisch sind und eine normale neurologische Untersuchung bei Basislinie aufweisen, nicht zwingend erforderlich.

Blinatumomab wird mit einem erhöhten Auftreten von Neurotoxizität assoziiert (alle Grade, 47 % bis 53 %; \geq Grad 3, 7 % bis 13 %), die in den meisten Fällen vollständig abklingt (Klein 2024).

Klinische Manifestationen

Symptome oder Anzeichen von ICANS können progressiv sein. Zu den frühen Symptomen können zählen:

Tabelle 7. ASTCT ICANS-Konsens-Grading

Neurotoxizitätsbereich	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ICE score ¹	7-9	3-6	0-2	0 (Patient ist nicht weckbar und kann keine ICE-Anweisungen ausführen)
Bewusstsein eingeschränkt ²	Wacht spontan auf	Wacht bei Ansprache auf	Wacht nur bei Berührung auf	Patient ist nicht weckbar ODER braucht energische/wiederholte Berührungsstimulation, um wach zu werden. Stupor/Koma
Schlaganfall	n. z.	n. z.	Jeder klinische oder allgemeine Krampfanfall, der schnell abklingt ODER nicht-convulsive Krampfanfall im EEG, der mit Intervention abklingt	Lebensbedrohlich verlängerter Krampfanfall (> 5 Min.); oder repetitiver klinischer Krampfanfall ODER elektrische Krampfanfälle ohne zwischenzeitige Rückkehr zur Basislinie
Motorische Ergebnisse ³	n. z.	n. z.	n. z.	Tiefe motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese
Erhöhter Hirndruck/ Hirnödem	n. z.	n. z.	Fokales/lokales Ödem beim	Diffuses Hirnödem beim Neuroimaging; Dezerebrationsstarre/Dekortikationsstarre ODER Abduzensparese ODER Papillenödem ODER Cushing-Trias

ICE: Immuneffektorzell-assoziiierter Enzephalopathie-Score; ICP: Hirndruck (intracranial pressure); n. z. = nicht zutreffend

Der ICANS-Grad wird durch das schwerste Ereignis bestimmt (ICE-Score, Bewusstseinsgrad, Krampfanfall, motorische Ergebnisse, erhöhter Hirndruck/ Hirnödem), das sich keiner anderen Ursache zuordnen lässt; z. B. ein Patient mit einem ICE-Score von 3, der einen allgemeinen Krampfanfall hat, ist ICANS Grad 3.

¹ Ein Patient mit einem ICE-Score von 0 kann als ICANS Grad 3 klassifiziert werden, wenn er bei globaler Aphasie wach ist, jedoch kann ein Patient mit einem ICE-Score von 0 als ICANS Grad 4 klassifiziert werden, wenn er nicht erweckbar ist; ² Das eingeschränkte Bewusstsein sollte keiner anderen Ursache zugeschrieben sein (d. h. Sedierungsmedikamente); ³ Tremor und Myoklonus im Zusammenhang mit Immuneffektorzell-Therapien können nach anderen Tools eingeteilt werden, wirken sich aber auf das ICANS-Grading nicht aus; ⁴ Intrakranielle Hämorrhagie mit/ohne assoziiertes Ödem wird nicht als Hinweis auf Neurotoxizität betrachtet und wird aus dem ICANS-Grading ausgeschlossen

Übernommen von: Lee 2019

Modul IV: Verabreichung und Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

- Tremor
- Dysphagie
- leichte Schwierigkeiten mit der expressiven Sprache (d. h. Benennung von Gegenständen)
- Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit
- Apraxie
- leichte Lethargie
- Kopfschmerzen
- visuelle Veränderungen
- allgemeine Schwäche (Lee 2019; Gust 2018)

Das prävalenteste ICANS-Symptom ist eine vorübergehende kognitive Beeinträchtigung (Gust 2020). Wenngleich Tremor und Kopfschmerzen auftreten können, gelten sie als nicht-spezifische Symptome, während expressive Aphasie ein spezifisches Symptom ist und sich zu globaler Aphasie entwickeln kann, die durch expressive und rezeptive Schwierigkeiten gekennzeichnet ist. Hier erscheinen Patienten hellwach, sind aber still und nicht in der Lage, Anweisungen zu befolgen (Lee 2019).

ICANS-Grading

Aufbauend auf dem Konsens entwickelte die ASTCT ein ICANS-Grading-Schema, bei dem verschiedene Anzeichen

und Symptome von Neurotoxizität die ICANS-Schwere etablieren und der finale ICANS-Grad vom schwersten Ereignis in den verschiedenen Bereichen bestimmt wird (Tabelle 7 und 8).

Management

Das Management der Neurotoxizität sollte multidisziplinär unter Einbeziehung von neurologischen Spezialist/innen, falls zutreffend, und je nach Schweregrad der Neurotoxizität (Tabelle 9), erfolgen.

Infektionen

Wie bereits beschrieben, sollte die bispezifische T-Zell-Engager-Behandlung bei einer aktiven Infektion zurückgehalten werden, weil das gleichzeitige Vorliegen einer Infektion und der Stimulation von Immunzellen das Risiko und den Schweregrad der Immuntoxizität erhöhen kann (Crombie 2024). Darüber hinaus sollten Patient/innen, die eine bispezifische T-Zell-Engager-Behandlung erhalten, grundsätzlich als immungeschwächt erachtet werden, weil sie zuvor mehrere Linien von zytotoxischen Behandlungen und/oder Lymphodepletionstherapien erhalten haben und häufig Corticosteroiden ausgesetzt werden (Geraud 2024). Das Risiko bakterieller, viraler und opportunistischer Infektionen ist bei T-Zell-Engagern erhöht, wenngleich es eine deutliche Heterogenität in der Frequenz von Infektionen zwischen klinischen Studien gibt (van de Donk 2023).

Prophylaxe

Ein Basislinien-Screening auf Infektionen mit Hepatitis-B- und -C-Virus (HBV und HCV), HIV, Cytomegalovirus (CMV) und Epstein-Barr-Virus (EBV) sowie weitere Screenings und diagnostische Untersuchungen auf Infektionen sollten durchgeführt werden. Die Impfung von Patient/innen gegen Influenza, Pneumokokken, Herpes Zoster und COVID-19 wird empfohlen (Geraud 2024). Patient/innen sollten während der Therapie und über mehrere Monate im Anschluss an selbige eine Prophylaxe gegen

Orientierung in Bezug auf Jahr, Monat, Krankenhaus	4 Punkte
3 Gegenstände benennen	3 Punkte
Einfache Anweisungen ausführen	1 Punkt
Standardsatz schreiben	1 Punkt
Rückwärtszählen von 100 bis 10	1 Punkt
ICE: Immuneffektorzell-Enzephalopathie	

ICANS-Grading	Management
Grad 1: ICE 7-9 Punkte	Beobachtung oder enge Überwachung im ambulanten Setting erwägen; Dexamethason erwägen
Grad 2: ICE 3-6 Punkte	Hospitalisierung zur Überwachung; Dexamethason
Grad 3: ICE 0-3 Punkte	Überwachung auf der ITS; neurologisches Konsil; Dexamethason; Verabreichung von Antiepileptika für das Management von Krampfanfällen, falls erforderlich; Erwägung der zusätzlichen Gabe von Anakinra, wenn Symptome über 24 Stunden hinaus anhalten und dann bis zum Abklingen
Grad 4: ICE = 0	Überwachung auf der ITS; neurologisches Konsil; Dexamethason; Verabreichung von Antiepileptika für das Management von Krampfanfällen, falls erforderlich; Erwägung der zusätzlichen Gabe von Anakinra, wenn Symptome über 24 Stunden hinaus anhalten, dann bis zum Abklingen

Übernommen von: Crombie 2024

Modul IV: Verabreichung und Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

das Varizella-Zoster-Virus mit Acyclovir oder Valaciclovir sowie eine Prophylaxe gegen Pneumocystis-carinii-Pneumonie/Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PCP/PJP) erhalten (Ludwig 2023).

Management

Die enge Überwachung auf Infektionssymptome ist wichtig. Die unterstützende Versorgung zur Infektionsprävention umfasst die Wachstumsfaktorunterstützung bei neutropenischen Patient/innen und die intravenöse Immunglobulingabe bei Patient/innen mit Hypogammaglobulinämie (van de Donk 2023). Das Infektionsmanagement hängt von der Manifestation und dem Infektionserreger ab. Bei unbekanntem bakteriellen Spezies sollten die diagnostischen Maßnahmen intensiviert werden, einschließlich des Anlegens von Blut- und Sputumkulturen.

Patient/innen und Pflegepersonen sollten schriftliche Informationen zu den Anzeichen und Symptomen einer Infektion, zu Präventivmaßnahmen, zu Interventionen in der häuslichen Pflege und dazu, wer zu kontaktieren ist, wenn Symptome sich verschlimmern, erhalten.

Evaluierung und Management anderer häufiger Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

(siehe Tabelle 10)

Einfluss der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Grundsätzlich nimmt die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) mit jedem nachfolgenden Rezidiv und jeder weiteren Therapielinie ab (Engelhardt 2021). Wenn man dies bedenkt, sollten die Behandlungsziele für Patient/innen mit rezidivierenden/refraktären hämatologischen Malignomen darauf ausgerichtet sein, nicht nur die Erkrankung und die behandlungsbedingten Symptome zu managen, sondern neben der Verlängerung des Lebens auch die QoL zu erhalten und potenziell zu verbessern.

Tabelle 10. Manifestationen und Management möglicher Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

Nebenwirkung	Manifestationen	Management
Tumor-Flare-Reaktion	Tritt selten auf; ist charakterisiert durch eine kurzfristige volumetrische Zunahme von Lymphomläsionen, begleitet von Erythema, Schmerzen, Fieber; kann lokale Kompression oder Organfunktionsstörung verursachen; tritt meistens nach der ersten Dosis auf, kann gleichzeitig mit dem CRS auftreten	Bestrahlung von Stellen mit hohem Risiko (d. h. Atemwege, Mediastinum) bei signifikanter Sorge um Funktionsstörungen lebenswichtiger Organe; spricht in der Regel auf Corticosteroidbehandlung an
Tumorlyse-Syndrom	Tritt selten auf; höheres Risiko bei Patient/innen mit hoher Tumormasse oder Beeinträchtigung der Nierenfunktion	Prophylaxe mit Hypourikämie-Wirkstoffen und Hydratation
Zytopenie	Zytokine, die im Mikroumfeld des Knochenmarks produziert werden, beeinträchtigen die Hämatopoese, was Zytopenien verursacht	Einhaltung von Strategien zum Management der Infektionsprophylaxe; Verabreichung von Wachstumsfaktoren und thrombopoietischen Wirkstoffen nach Abschluss der Behandlung; Zurückhalten der Therapie, falls nach Abwägen der Vorteile und Risiken erforderlich
Keratotoxizität von BsAbs, die GPRC5D anvisieren	Ein Off-Target-Effekt von Talquetamab, der Geschmacksverlust, Schluckbeschwerden, Hautrötungen, Nageltoxizitäten, nicht-infektionsbedingtes Fieber, Anorexie verursacht	Anwendung von Pflegecremes für Rötungen, Speichelersatz-Sprays und Spülungen; das Aussetzen einer Dosis kann zur effektiven Linderung dieser Nebenwirkung führen

Quellen: Ludwig 2023; van de Donk 2023; Crombie 2024

Modul IV: Verabreichung und Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

Bisher wurde nur wenig zur Evaluierung der Lebensqualität von Patient/innen, die BsAb-Therapien erhalten, geforscht. Dafür kann es viele Gründe geben, insbesondere dass diese Therapien erst seit Kurzem in der breiteren klinischen Praxis zum Einsatz kommen und dass die Forschung sich eher auf behandlungsbezogene Themen zur Substanziierung der Wirksamkeit und Sicherheit der Moleküle, als auf patientenbezogene Themen wie Daten zur physischen, mentalen und sozialen Funktionsweise und zur Symptomlast, d. h. Daten, die Einblick in die Auswirkungen der Behandlung und der Erkrankung auf das Wohlbefinden liefern, konzentriert. Die von Patient/innen berichteten Ergebnisse (PROs) werden in der Gesundheitsversorgung bereits seit über einem Jahrzehnt ermittelt und sind von zentraler Bedeutung für die Bereitstellung einer patientenzentrierten Versorgung. Ein PRO ist „ein Bericht über den Gesundheitszustand eines Patienten bzw. einer Patientin, der direkt von dem Patienten bzw. der Patientin kommt, ohne dass das Ansprechen durch Kliniker/innen oder andere Personen interpretiert wird“ (FDA 2009).

Es folgt eine kurze Übersicht über die wenigen verfügbaren Studien, die über die Ergebnisse von PROs berichten, die Patient/innen vorgelegt haben, deren bösartige hämatologische Erkrankungen mit BsAbs behandelt wurden. Insgesamt sind die Ergebnisse ermutigend.

Patient/innen, die an der MajesTEC-1-Studie teilnahmen, haben einen globalen Gesundheitsstatus zur Beurteilung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgegeben. Wie aus dem Fragebogen zum globalen Gesundheitsstatus hervorgeht, hat die BsAb-Behandlung die HRQoL insgesamt verbessert und zu einer Reduzierung von Schmerzen geführt. Die Patient/innen berichteten nicht von Gesamtveränderungen der körperlichen Funktionsweise oder Erschöpfung (Popat 2022). In einer Studie zu den Auswirkungen von Elranatamab auf die QoL bei Patient/innen mit r/r MM traten Verbesserungen bei PROs frühzeitig ein, mit auffälliger Reduzierung von Schmerzen und Erkrankungssymptomen sowie deutlichen Verbesserungen der Einschätzung von Patient/innen, was ihre zukünftige Gesundheit betrifft (Mohty 2023).

Patient/innen, die an der EPCORE NHL-1-Studie teilnahmen und Epcoritamab erhielten, wurden Basislinien-Beurteilungen an Tag 1 der Zyklen 3, 5, 7 und 9 sowie am Ende der Behandlung unterzogen. In dieser Gruppe des stark vorbehandelten r/r DLBCL zeigte die Behandlung mit Epcoritamab einheitliche und klinisch bedeutsame Verbesserungen der Lymphomsymptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einschließlich positiver Auswirkungen auf die Aktivitäten des Alltags (Phillips 2024).

Modul IV: Verabreichung und Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

Literaturverzeichnis

- Aaldriks AA, van der Geest LG, Giltay EJ, et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol* 2013; 4(3):218-26
- Amgen (blinatumomab). Abrufbar auf: https://www.pi.amgen.com/-/media/Project/Amgen/Repository/pi-amgen-com/blincyto/blincyto_pi_hcp_english.pdf. Abruf im Juni 2024
- Ball K, Dovedi SJ, Vajjah P, Phipps A. Strategies for clinical dose optimization of T cell-engaging therapies in oncology. *Mabs* 2023; 15:2181016
- Bylund CL, Eggly S, LeBlanc TW, et al. Survey of patients and physicians on shared decision-making in treatment selection in relapsed/refractory multiple myeloma. *Translational Behavioral Medicine* 2023; 13(4):255-267
- Covvey JR, Kamal KM, Gorse EE, et al. Barriers and facilitators to shared decision-making in oncology: a systematic review of the literature. *Supp Care Cancer* 2019; 27:1613-1637
- Crombie J, Graff T, Falchi L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3 x CD20 bispecific antibody therapy. *Blood* 2024; 143(16):1565-1575
- Elmelieg M, Chen J, Dontabhaktuni A, et al. Dosing strategies and quantitative clinical pharmacology for bispecific T-cell engagers development in oncology. *Clinical Pharmacol Therapeutics* 2024; 116(3):637-646
- Elwyn G, Frosch D, Thomson R, et al. Shared decision-making: a model for clinical practice *J Gen Intern Med* 2012; 27:1361-1367
- Engelhardt M, Ihorst G, Singh M, Rieth A, Saba G, Pellan M, et al. Real-world evaluation of health-related quality of life in patients with multiple myeloma from Germany. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(2):e160–e17
- FDA. Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in medical product development to support labeling claims. Rockville, MD; 2009. Abrufbar auf: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>.
- Genentech (glofitamab-gxbm). Abrufbar auf: <https://www.genentech-medinfo.com/our-products/oncology/columvi.html>. Abruf im Juni 2024
- Genentech (mosunetuzumab-axgb). Abrufbar auf: <https://www.lunsumio-hcp.com/content/dam/gene/lunsumio-hcp/pdfs/lunsumio-dosing-admin-pharmacy-guide.pdf>. Abruf im Juni 2024
- Genmab (epcoritamab-bysp). Abrufbar auf: <https://www.epkinlyhcp.com/dosing-administration>. Abruf im Juni 2024
- Geraud A, Hueso T, Laparra A, et al. Reactions and adverse events induced by T-cell engagers as anti-cancer immunotherapies, a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2024; 205:114075
- Gurumurthi A, Westin J, Subklewe M. The rase is on: bispecific vs CAR T cells in B-cell lymphoma. *Blood Advances* 2023;7(19):5713-5716
- J, Lundberg R, WC, et al. Cytokines in CAR T-cell-associated neurotoxicity. *Front Immunol* 2020; 11:577027. doi: 10.3389/fimmu.2020.577027. eCollection 2020.
- Hubbard G, Illingworth N, Rowa-Dewar N, et al. Treatment decision-making in cancer care: the role of the carer. *J Clin Nurs* 2010; 19:2023-2031
- Hulin C Hansen T, Heron L, et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res* 2017; 59:75-84
- Janssen (talquetamab-tgvs). Abrufbar auf: <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-patient-information/TALVEY-medication-guide.pdf>. Abruf im Juni 2024
- Janssen (teclistamab-cqyv). Abrufbar auf: <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-patient-information/TECVAYLI-dosing-guide.pdf>. Abruf im Juni 2024
- Kane HL, Halpern MT, Squiers LB, et al. Implementing and evaluating shared decision making. in oncology practice. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:377-388
- Klein C, Brinkmann U, Reichert JM, Kontermann RE. The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery* 2024; 23:301-319. doi-org.eaccess.tum.edu/10.1038/s41573-024-00896-6
- LeBlanc TW, Baile WF, Eggly S, et al. Review of the patient-centered communication landscape in multiple myeloma and other hematologic malignancies. *Pat Educ Counsel* 2019; 102(9):1602-1612
- Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:625-638

Modul IV: Verabreichung und Nebenwirkungen der Immuntherapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

Legare SD, Lewis K, Barry MJ, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 4; Art. No.:CD001431

Legare F, Witteman HO. Shared decision making: examining key elements and barriers to adoption into routine clinical practice. *Health Aff (Milwood)* 2013; 32:276-284

Lim KS, hu X, Zhou D, Ren S, Phipps A. Clinical pharmacology strategies for bispecific antibody development: learning from FDA-approved bispecific antibodies in oncology. *Clin Pharm Ther* 2024. doi.org/10.1002/cpt.3308

Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. *Lancet Oncol* 2023; 24:e255-69

Martin TG, Mateos MV, Nooka A, et al. Detailed overview of incidence and management of cytokine release syndrome observed with teclistamab in the MajesTEC-1 study of patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancer* 2023; 129(13):1943-2106 *Br J Haematol* 2024; 204:1801-1810

Mohty M, Bahlis NJ, Nooka AK, et al. Impact of elranatamab on quality of life: patient-reported outcomes from MagnetisMM-3

Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. *Int J Cancer Suppl* 1998; 11:48-51

Olling K, Steffensen KD, Berry L, et al. The invisible roles of oncology nurses in shared decision making. *Cancer Care Res Online* 2021; 1:e007

Parsons JA, Greenspan NR, Baker NA, et al. Treatment preferences of patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a qualitative study. *BMC Cancer* 2019; 19:264

Pfizer (elranatamab-bcmm). Abrufbar auf: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=19669&Section=MedGuide>. Abruf im Juni 2024

Phillips T, Lugtenburg P, Kalsekar A, et al. Improvement in patient-reported outcomes in relapsed or refractory large B-cell lymphoma patients treated with epcoritamab. *Lymphoma Myeloma Leuk* 2024; 24(3):E78-E87

Popat R, Moreau P, Usmani SZ, et al. P22 Health-related quality of life with teclistamab, a B-cell maturation antigen X CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma from Majestic-1. *HemaSphere* 2022; 6:S3

Rivera AM, May S, Lei M, et al. CAR T-cell-associated neurotoxicity: current management and emerging treatment strategies. *Crit Care Nurs Q* 2020; 43:191-204

Taylor L, Rodriquez ES, Reese A, Anderson K. Building a Program: Implications for infrastructure, nursing education, and training for CAR T-cell therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2019; 23:20-26

Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 2021; 398(10301):665-674

Van de Donk, NWCJ, Zweegman S. T-cell engaging bispecific antibodies in cancer. *Lancet* 2023; 402:142-58

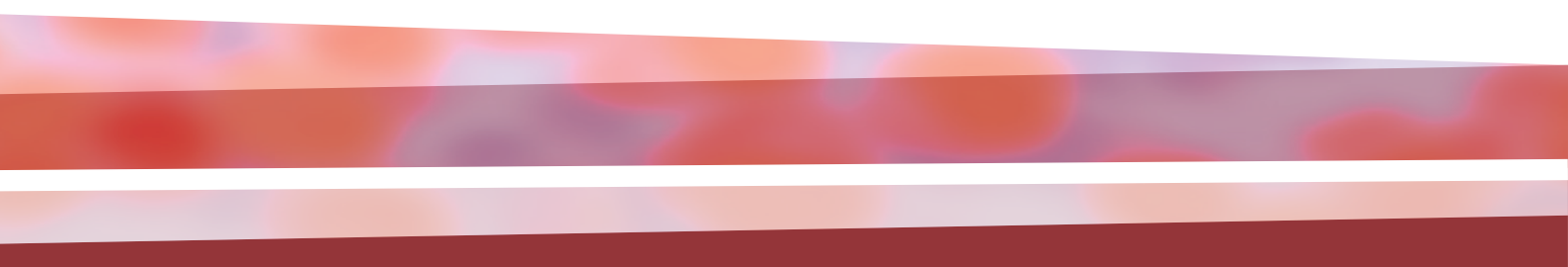
Wu T-Y, Chen C-T, Huang Y-J, et al. Rasch analysis of the 9-item Shared Decision-Making Questionnaire in women with breast cancer. *Cancer Nursing* 2019; 42(3):E34-42

Zhang X, Pang L, Sharma SV, Li R, Nyitray AG, Edwards BJ. Malnutrition and overall survival in older patients with cancer. *Clin Nutr* 2021; 40:966-977

Zhang X, Pang L, Sharma SV, Li R, Nyitray AG, Edwards BJ. Prevalence and factors associated with malnutrition in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol* 2019; 10:763-769

Notizen

A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.



Modul V: Neue Entwicklungen bei der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern zur Behandlung von hämatologischen Malignomen

Zusammenfassende Punkte:

- Neben bispezifischen Antikörpern sind derzeit tri- und multispezifische Wirkstoffe in der Entwicklung mit einer vielversprechenden Prognose, die die Verbesserung der Wirksamkeit und die Reduzierung von Nebenwirkungen und der Tumorresistenz umfasst.
- Unter Berücksichtigung der tumorbedingten, das Immunsystem betreffenden Faktoren konnte sich die Verlagerung der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern in die Erstlinientherapie in Kombination mit anderen Krebsbehandlungen als vorteilhaft bei einigen hämatologischen Malignomen erweisen.
- Fortschritte bei der Auswahl des am besten geeigneten Targets werden in Zukunft bei der Entwicklung der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern voraussichtlich an Bedeutung gewinnen.
- Die weitere Evaluierung von Risikofaktoren, die mit dem Zytokin-Freisetzungssyndrom assoziiert werden, sowie die Optimierung von Maßnahmen in Bezug auf die Prophylaxe und das Management ist wichtig für den fortgesetzten sicheren Einsatz bispezifischer Antikörper.
- Wenn weitere Informationen über die Anwendung der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern sowie das Management und die Nebenwirkungen verfügbar werden, wird die Übernahme dieser Wirkstoffe in den Versorgungsstandard – auch im Praxissetting – möglich werden.

Modul V: Neue Entwicklungen bei der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern zur Behandlung von hämatologischen Malignomen

- A. Einleitung: Was steht an?
 - B. Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern als Erstlinientherapie und in Kombination mit anderen zytotoxischen Behandlungen
 - C. Veränderung von Targets zur Verbesserung der Wirksamkeit
 - D. Natürliche Killerzellen als Engager
 - E. Mechanismen der Immunflucht
 - F. Trispezifische und multispezifische Antikörper
 - G. Verbesserung des Zugangs zur Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern für Praxen
 - H. Schlussfolgerungen
- Literaturverzeichnis

Modul V: Neue Entwicklungen bei der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern zur Behandlung von hämatologischen Malignomen

Einleitung: Was steht an?

Die Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern (BsAbs) ist eine bahnbrechende Neuerung in der Krebstherapie, insbesondere für die Behandlung von hämatologischen B-Zell-Malignomen. Neuartige Wirkstoffe, die die Wirksamkeit erhöhen und die Toxizität durch das Targeting alternativer Antigene reduzieren sollen, oder solche, die mehrere Antigene anvisieren (z. B. trispezifische Antikörper), sowie Wirkstoffe, die die Aktivität mehrere Immunzellen einbeziehen, werden evaluiert (Braun 2024). Nichtsdestotrotz gilt es noch bestimmte Hindernisse zu überwinden, z. B. die Dosierung und die Behandlungsresistenz, bevor diese Wirkstoffe klinische Ergebnisse vorantreiben.

Neu in der Pipeline sind trispezifische Antikörper. Bei diesen Molekülen ist mindestens eine der drei Spezifitäten für die Bindung an T-Zellen oder Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) vorgesehen und mindestens eine visiert ein tumorassoziiertes Antigen an (Braun 2024). Wenngleich derzeit keine trispezifischen Antikörper als Krebsbehandlung bei hämatologischen Malignomen zugelassen sind, ist die Pipeline lang und viele Wirkstoffe werden derzeit in klinischen Studien evaluiert.

Des Weiteren befinden sich aktuell Immunzell-Engager (ICEs) in der Untersuchung und Entwicklung; dies sind Moleküle, die in der Lage sind, Immuneffektorzellen gegen Krebszellen zu leiten, um eine effiziente Abtötung von Tumorzellen auszulösen, indem sie als Brücke zwischen Immunzellen und Targetzellen dienen. Der Austausch der CD3-bindenden Domäne gegen eine CD16-Domäne ermöglicht die Rekrutierung von NK-Zellen. Das Hinzufügen einer dritten bindenden Domäne bietet ICEs neue Bindekapazitäten, einschließlich der erhöhten Spezifität für Tumore oder der verstärkten Aktivierung von Immunzellen.

Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern als Erstlinientherapie und in Kombination mit anderen zytotoxischen Behandlungen

Wenngleich die meisten BsAbs derzeit für rezidivierende/refraktäre Erkrankungen zugelassen sind, können sich die geringere Tumorlast und das Tumormikroumfeld, das für die Krebstherapie bei Patient/innen mit einer Erkrankung im frühen Stadium günstiger ist, als vorteilhaft erweisen, wenn es darum geht, ein besseres Ansprechen mit BsAbs in einem früheren Stadium der Erkrankung zu erreichen (Omer 2023). Vor diesem Hintergrund werden CD20 x CD3-Moleküle bei Patient/innen, die kürzlich die Diagnose DLBCL erhalten haben, in Kombination mit Cyclophosphamid-

Hydroxydaunorubicin-Oncovin-Prednisone (CHOP), Rituximab-CHOP oder Polatuzumab-R-CHP evaluiert, mit dem Ziel der Verbesserung der Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben (Roost 2022).

Eine Grundüberlegung für den Einsatz von BsAbs als Erstlinientherapie für das multiple Myelom ist die Tatsache, dass das immunsuppressive Tumormikroumfeld eine Herausforderung für die BsAb-Immuntherapie darstellt. Die T-Zell-Erschöpfung als Folge mehrerer Therapielinien kann in niedrigere Ansprechraten und schlechtere Ergebnisse resultieren (Omer 2023). Ebenso könnten zytotoxische T-Zellen in früheren Stadien der Erkrankung funktioneller sein und damit die frühzeitigere Verabreichung von BsAbs stützen, um das Behandlungsansprechen zu verbessern. Eine weitere Methode der möglichen Reprogrammierung des immunsuppressiven Tumormikroumfelds wäre die Einrichtung behandlungsfreier Intervalle, was die T-Zell-Erschöpfung möglicherweise reduzieren könnte.

Eine Frage, mit der sich die Forschung derzeit befasst, ist die nach der Anwendungssequenz von BsAbs. Sollten beispielsweise Patient/innen, mit r/r LBCL eine CAR-T-Zell-Therapie, BsAbs oder eine autologe Stammzelltransplantation erhalten und in welcher Reihenfolge? Es könnte hilfreich sein, Therapielinien zu mischen, um verschiedene tumorassoziierte Antigene anzuvisieren: CD20 als Target bei Einsatz von BsAbs und CD19 bei der Anwendung der CAR-T-Zell-Therapie. Unabhängig von den Behandlungskosten können sowohl BsAbs als auch die CAR-T-Zell-Therapie Alternativen zu konventionellen Therapien sein. Der Mangel an Realdaten erschwert die Bestätigung der Dauerhaftigkeit des Ansprechens bei BsAbs und die Verifizierung, ob diese Behandlung eine durchführbare Alternative zur CAR-T-Zell-Therapie ist (Gurumurthi 2023). In jedem Fall spielen prognostische Tools eine wichtige Rolle bei der Identifizierung von Patient/innen mit hohem Risiko für Rezidive, wenn es darum geht, ihnen nachfolgend die CAR-T-Zell-Therapie oder BsAbs in einer früheren Therapielinie anzubieten.

In Studien wurden BsAbs mit konventionellen Chemoimmuntherapien oder neuartigen Wirkstoffen wie Polatuzumab, Immunmodulatoren oder Brutons Tyrosinkinase-Inhibitoren in früheren Therapielinien bei behandlungsnaiven Patient/innen und im r/r-Setting kombiniert, um die Ansprechraten und das Überleben zu verbessern (Gurumurthi 2023).

Blinatumomab ist derzeit beispielsweise für die Behandlung von r/r B-Zell-Lymphomen zugelassen. Es laufen derzeit klinische Studien zur Evaluierung von Blinatumomab als Erstlinientherapie in Kombination mit konventioneller Chemotherapie. Eine randomisierte Phase-3-Studie aus dem Jahr 2022 zeigte, dass die Hinzufügung von Blinatumomab zur Konsolidierungschemotherapie in ein statistisch signifikantes verbessertes Gesamtüberleben bei

Modul V: Neue Entwicklungen bei der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern zur Behandlung von hämatologischen Malignomen

Patient/innen mit neu diagnostizierter Ph(-)-Vorläufer-B-ALL im Alter zwischen 30 und 70 Jahren resultierte (Litzow 2022). Die Blinatumomab-Monotherapie, gefolgt von der Chemotherapie als Erhaltungstherapie, wird von älteren Patient/innen mit Ph (-) ALL gut vertragen (Advani 2022). Vielversprechende Ergebnisse zeigen sich auch in chemotherapiefreien Kombinationen von Blinatumomab mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor bei Patient/innen mit neu diagnostizierter Ph (+) ALL (Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren von 80 % in Kombination mit Dasatinib), was eine Stammzelltransplantation seltener erforderlich machen könnte (Foa 2020; Jabbour 2023).

Bei Patient/innen mit r/r B-Zell-NHL werden BsAbs (d. h. CD20 x CD3-Moleküle) in Kombination mit anderen Therapien zur Lymphombehandlung wie Chemotherapie, Immuntherapie, Checkpoint-Inhibitoren, Ibrutinib oder Polatuzumab-Vedotin studiert. Vorläufige Studienergebnisse zeigen die Wirksamkeit der Kombination eines CD20 x CD3-BsAb mit dem immunmodulatorischen Medikament Lenalidomid beim r/r folliculären Lymphom, was den Weg für Phase-3-Studien ebnet, um zu untersuchen, ob diese neuartige Kombination Lenalidomid plus Rituximab überlegen ist.

Veränderung von Targets zur Verbesserung der Wirksamkeit

Die Bestimmung des am besten geeigneten Target-Antigens ist eine große Herausforderung für die erfolgreiche Entwicklung von BsAbs und ist der Schlüssel für die Erschaffung sicherer und wirksamer Moleküle für die klinische Anwendung (Goebeler 2024). Um unerwünschte On-Target-off-Tumor-Ereignisse und Antigenverlust zu vermeiden, sollten die Antigen-Targets idealerweise auf den Target-Zellen, jedoch nicht auf der Oberfläche nicht-maligner Zellen exprimiert werden.

Derzeit binden sich BsAbs, die T-Zellen einbeziehen, an Antigene auf Tumorzellen und CD3-Antigene auf T-Zellen, wodurch die T-Zellen dann umgeleitet werden und die Tumorzellen abtöten. BsAbs, die T-Zellen ansprechen, sind die häufigste Art von BsAb, die derzeit zur Behandlung von hämatologischen Malignomen zum Einsatz kommt. Genauer gesagt visieren diese Moleküle CD19 bei der akuten lymphoblastischen Leukämie, CD20 beim B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom sowie BCMA und GPRC5D beim multiplen Myelom an (van de Donk 2023). Neue BsAb-Formate, die andere Proteine anvisieren, sind derzeit in der Entwicklung (**Tabelle 1**). Unter diesen neuen Formaten sind BsAbs, die aberrierend exprimierte, intrazelluläre, onkogene Antigene, tumorassoziierte Antigene, mutierte Antigene und Tumorsuppressorgene exprimieren (van de Donk 2023). Ein Nachteil dieser HLA-assoziierten Formate ist jedoch, dass sie auf Patient/innen beschränkt sind, die das relevante HLA-Allel exprimieren.

Es laufen Forschungen zur Untersuchung von BsAbs zur Behandlung von Lymphomen, die ROR1, CD22 oder CD79b anvisieren. Es befinden sich beispielsweise auch CD19 T-Zell-umleitende Antikörper mit längeren Halbwertszeiten als Blinatumomab in der Entwicklung (Reusch 2015). Fortschritte bei der Auswahl des am besten geeigneten Targets werden in Zukunft bei der Entwicklung der Immuntherapie mit BsAbs voraussichtlich an Bedeutung gewinnen. Dieses Wissen wird bei der Feststellung helfen, welche(s) Antigen(e) anvisiert werden sollte(n), um die Zellkompartimente, die mit Tumorstadium, Rezidiven und/oder Metastasen assoziiert sind, anzuvisieren (Goebeler 2024). Offensichtlich können präzisere Targets auch das Risiko von On-Target-off-Tumor-Ereignissen reduzieren.

Natürliche Killerzellen als Engager

Bispezifischer Killer-Engager (BiKEs) sind Wirkstoffe, die NK-Zellen – und nicht T-Zellen – ansprechen, um die Lyse der Tumorzellen zu verstärken. Interessanterweise benötigen NK-Zellen im Vergleich zu T-Zellen keine Antigenvorbereitung und könnten so einige der mit T-Zell-basierten Therapien assoziierten Toxizitäten vermeiden. Die Einbindung von NK-Zell-Engagern kann auch zur Synergie mit bispezifischen T-Zell-Engagern und zur potenziellen Steigerung der Anti-Tumor-Immunreaktion führen (Omer 2023).

Acimtamig ist ein tetravalenter CD30 x CD16A BiKE und darauf ausgerichtet, NK-Zellen und andere Zellen des angeborenen Immunsystems zu CD30-positiven Tumoren wie dem Hodgkin-Lymphom zu rekrutieren (Goebeler 2024). Acimtamig wurde in verschiedene Phase-1- und Phase-2-Studien untersucht. Die vielversprechendsten Ergebnisse zeigten sich in klinischen Studien, in denen bei Patient/innen mit r/r CD30+ Lymphomen beim mittleren Follow-up von 14 Monaten die objektive Ansprechrate bei 92,8 % und die Rate des vollständigen Ansprechens bei 66,7 % lag (Kerbaui 2021). Ein weiterer tetravalenter BiKE, der auf die Stimulation der NK-Zell-vermittelten, BCMA anvisierende Zytotoxizität ausgerichtet ist, AFM24, zeigte eine gute Verträglichkeit, jedoch moderate Tumoraktivität bei Patient/innen mit multiplen Myelom (Surowka 2021).

Mechanismen der Immunflucht

Die Tumorerogenität ist eine Schlüsseldeterminante der Behandlungsresistenz. Während der Behandlung passen sich maligne Zellen an den häufig hochspezifischen selektiven Druck an, der durch zielgerichtete Therapien verursacht wird, was zu Resistenz führt. Tumorzellen stehen eine große Auswahl an Optionen zur Verfügung, um dem selektiven Druck standzuhalten, der von Wirkstoffen, die ein einzelnes Antigen anvisieren, ausgeht. Der Großteil der bisherigen Forschungstätigkeit hat sich auf die Frage konzentriert,

Modul V: Neue Entwicklungen bei der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern zur Behandlung von hämatologischen Malignomen

Tabelle 1. Untersuchte bispezifische Antikörper bei hämatologischen Malignomen

Wirkstoff (Studie)	Target	Indikation	Kommentare
Odronextamab ¹ (ELM-2, Phase 2)	CD20 x CD3	r/r DLBCL	48 % Wahrscheinlichkeit der Erhaltung des CR über 2 Jahre bei schwierig zu behandelnden Patient/innen; CRS 98 % (geringgradig) mit optimierter Step-up-Dosierung; kein ICANS; verbesserte PRO in Bezug auf Schmerzen und emotionale Funktionsweise. Zulassungsprüfung (FDA und EMA)
Linvoseltamab (LINKER-MM1, Phase 2) ²	BCMA x CD3	r/r MM	Bessere Wirksamkeit bei 200 mg vs. 50 mg; 200 mg zeigte einheitliche Wirksamkeit über Hochrisiko-Subgruppen hinweg. TEAs in 95 %; CRS mit 200 mg bei 37%. Zulassungsprüfung (FDA und EMA)
Acimtamig (Phase 1b)	CD30 x CD16	r/r HL	ORR 83 %. Allgemein gut verträglich. In Kombination mit Pembrolizumab eingesetzt
Acimtamig (Phase 1-2)	CD30 x CD16	Refraktäres CD30+ Lymphom	ORR 92,8 %, CR 66,7 %. Keine Inzidenz von CRS oder ICANS. In Kombination mit allogenen NK-Zellen eingesetzt
Acimtamig (REDIRECT, Phase 2)	CD30 x CD16	r/r T-Zell-Lymphom	ORR 32,4 %. TEAs 73,1 %, schwer 8 %; infusionsbedingte Reaktionen 31,5 % (Grad 3, 5,7 %)
Felzartamab	CD38	r/r MM	In Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason evaluiert. Studien werden in China durchgeführt
Cevostomab (Phase 1)	CD3 x Fc-Rezeptor-Homolog 5	r/r MM	Einzelne und doppelte Step-up-Dosierungsstrategien. ORR 54,5 %. Kein dosisabhängiger CRS-Anstieg, niedrige Rate bei unerwünschten Ereignissen
ISB1342 (Phase 1)	CD3 x CD38	r/r MM	CRS bei 34 % (Grad 1-2), niedrige Rate bei unerwünschten Ereignissen
ABBV-383 (Phase 3 ab Juni 2024)	BCMA x CD3	r/r MM	Step-up-Dosierung nicht erforderlich. ORR 57 %, CR 29 % in Phase-1-Studie
JNJ-67571244 (Phase 1)	CD33 x CD3	r/r AML	Abgeschlossene Studie, Sicherheits- und Wirksamkeitsevaluierung
JNJ-75348780 (Phase 1)	CD3 x CD22	r/r B-Zell-Malignome (NHL und CLL)	Laufend, Evaluierung der Sicherheit und Feststellung der empfohlenen Dosis für Phase 2 sowie des optimalen Dosierungsplans
AMV564 (Phase 1)	CD33 x CD3	r/r AML	Abgeschlossene Studie, Sicherheits- und Wirksamkeitsevaluierung
Flotetuzumab (Phase 2)	CD123 x CD3	r/r AML	Rekrutierung, Sicherheitsevaluierung
XmAb14045 (Phase 2)	CD123 x CD3	r/r AML	Rekrutierung, Sicherheitsevaluierung
APVO436 (Phase 1)	CD123 x CD3	r/r AML	Rekrutierung, Sicherheitsevaluierung
MGD024 (Phase 1)	CD123 x CD3	r/r AML, HL, B-Zell-ALL, CML	Rekrutierung, Sicherheitsevaluierung
JNJ-63709178 (Phase 1)	CD123 x CD3	r/r AML	Abgeschlossene Studie, Sicherheitsevaluierung
CLN-049 (Phase 1)	FLT3 x CD3	r/r AML	Rekrutierung, Sicherheitsevaluierung

¹ Zulassungsantrag zur regulatorischen Prüfung eingereicht: laufende Evaluierung bei Patient/innen mit FL, AML (akute myeloblastische Leukämie), CML (chronische myeloblastische Leukämie), DLBCL, Mantelzelllymphom, Marginalzonenlymphom, B-Zell-NHL. ² Phase-3-Studie (LINKER-MM3) laufend: Zulassungsantrag bis Ende 2024 erwartet.

AML: akute myeloische Leukämie; DLBCL: diffuses B-Zell-Lymphom (diffuse B-cell lymphoma); CLL: chronische lymphatische Leukämie; CML: chronische myeloische Leukämie; CR: vollständiges Ansprechen (complete response); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome); DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); FDA: Food and Drug Administration; FL: folliculäres Lymphom; HL: Hodgkin-Lymphom; ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome); MM, multiples Myelom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; ORR: objektive Ansprechrate (overall response rate); PRO: von Patient/in berichtetes Ergebnis (patient-reported outcome); r/r: rezidivierend/refraktär; TEA: behandlungsbezogenes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

Übernommen von: Goebeler 2024; Omer 2023

Modul V: Neue Entwicklungen bei der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern zur Behandlung von hämatologischen Malignomen

welche Behandlungspläne und Dosierungen verfügbarer Wirkstoffe am wahrscheinlichsten zur Verhinderung der Immunflucht führen und gleichzeitig die erfolgreiche Rekrutierung von Effektorzellen zum Tumor ermöglichen können, ohne dass es zu systematischer T-Zell-Aktivierung oder T-Zell-Erschöpfung kommt (Goebeler 2024).

Wie bei anderen Formen der Krebstherapie können Tumore auch gegen BsAbs resistent werden. Die Antigenflucht ist ein bedeutender Resistenzmechanismus der BsAb-Immuntherapie. Das Finden und Angreifen zusätzlicher tumorassoziiierter Target-Antigene durch Identifizierung von Kombinationen multi-antigener BsAbs kann dabei helfen, die Antigenflucht auszugleichen (Omer 2023). Die CD20 Down-Regulierung hat sich als Fluchtmechanismus entwickelt, was es erforderlich macht, dass alternative Antigene anvisiert werden. AZD0486 ist ein neuartiger IgG4 CD3 x CD19 BsAb mit einem CD3-Teil von geringer Affinität (zur Senkung des CRS). Dieses Molekül wurde bei Patient/innen mit LBCL und mit follikulärem Lymphom evaluiert. Wenngleich die Wirksamkeitsergebnisse sehr gut waren, war der Zeitraum bis zum mittleren Follow-up (nach 6 Monaten) zu kurz, um die Dauer des Ansprechens zu beurteilen.

Wie bereits erwähnt, leistet bei hämatologischen Malignomen auch das immunsuppressive Tumormikroumfeld einen Beitrag zur Resistenz von BsAbs. Maßnahmen zur Normalisierung des Tumormikroumfelds durch Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren und immunmodulierenden Wirkstoffen können dazu beitragen, die Wirksamkeit von BsAbs zu stärken und die therapeutische Resistenz zu schwächen (Omer 2023).

Trispezifische und multispezifische Antikörper

Trispezifische Antikörper werden so verändert, dass die optimale immunologische Synapsenbildung ermöglicht wird, das heißt, die Ermöglichung der Signalgebung zwischen verschiedenen Immunzellen zur Reduzierung der Immunflucht. Weil diese Antikörper die Selektivität für Krebszellen verbessern können, lösen sie unter Umständen weniger Toxizitäten aus und vergrößern damit das therapeutische Fenster (Mazor 2017). In präklinischen Studien zu B-NHL, CMG1A46, einem CD3 x CD19 x CD20 trispezifischen Antikörper, und JNJ-80948543, einem CD3 x CD20 x CD79b trispezifischen Antikörper, hat sich eine überlegene Potenz und Sicherheit im Vergleich zu CD3 x CD20 BsAbs gezeigt (Zhang 2020). Diese trispezifischen Antikörper werden in Phase-1-Studien auf die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patient/innen mit r/r lymphoiden B-Zell-Malignomen untersucht (Braun 2024).

Trispezifische Antikörper haben außerdem das Potenzial, pharmakokinetische Eigenschaften zu verstärken. HPN217 ist beispielsweise ein trispezifischer Antikörper, der Albumin, CD3 und BCMA anvisiert und darauf ausgerichtet ist, die Halbwertszeit des Moleküls zu

verlängern. Sein Sicherheitsprofil wird bei Patient/innen mit r/r MM untersucht. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass bei 28 % der Patient/innen das CRS auftrat und dass die dosiseinschränkende Toxizität hauptsächlich eine reversible Transaminitis war. Weitere trispezifische Antikörper, darunter CD3 x BCMA x CD38 und CD3 x BCMA x GPRC5D, werden derzeit in Phase-1-Studien bei Patient/innen mit r/r MM untersucht. Derzeit werden 30 trispezifische Antikörper untersucht.

Die Herstellung trispezifischer Antikörper bringt Herausforderungen mit sich, z. B. kompromittierte Stabilität oder nicht erwünschte Nebenprodukte, die aufgrund von falscher Zusammenstellung entstehen. Diese Probleme können durch gute Herstellungspraktiken gelöst werden (Tapia-Galisteo 2023).

Multispezifische Antikörper, die mehrere Antigene gleichzeitig anvisieren können, werden ebenfalls weiterentwickelt. Es gibt eine erstaunliche Vielzahl an potenziellen Formaten für multispezifische Antikörper, die zur Behandlung von malignen und nicht-malignen Erkrankungen führen können, für die es bisher keine oder nur wenige wirksame Therapien gibt.

Verbesserung des Zugangs zu BsAbs für Praxen

Wenn weitere klinische Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von BsAbs sowie zu deren Nebenwirkungen und dem Management derselben vorgelegt werden, werden BsAbs zunehmend in die Standardversorgung aufgenommen und die Behandlung mit diesen Wirkstoffen wird von akademischen/akuten Versorgungseinrichtungen auf onkologische Praxen verlegt (Braun 2024). Da mit BsAbs weniger und in der Regel auch weniger schwere unerwünschte Ereignisse assoziiert werden als mit CAR-T-Zell-Therapien, ist sind Strategien zur Risikobeurteilung und -minderung (REMS) für die BsAb-Verabreichung nicht zwingend erforderlich, ebenso wenig wie bei CAR-T-Zell-Therapien, so dass die Verabreichung in Praxen erfolgen kann.

Trotz der serienmäßigen Verfügbarkeit von BsAbs und ihres weniger toxischen Sicherheitsprofils bleiben signifikanten Hürden für den breiten Einsatz in onkologischen Praxen bestehen. Eine offensichtliche Herausforderung sind der Mangel an „realen“ Forschungsdaten zum Einsatz dieser Moleküle in Praxen und/oder die logistischen Probleme in Bezug auf die Verfügbarkeit in ambulanten Settings (möglicherweise mit Intensivversorgung) und den Transport von Patient/innen zu diesen Akutversorgungseinrichtungen bei Bedarf. Das Handling und die Verabreichung von Tocilizumab, das häufig zur Linderung von CRS-Symptomen eingesetzt wird, wurden in einem realen Setting bisher nicht gründlich untersucht.

Ein weiteres Hindernis für den breiten Einsatz der Immuntherapie mit BsAbs und multispezifischen Antikörpern

Modul V: Neue Entwicklungen bei der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern zur Behandlung von hämatologischen Malignomen

sind die Kosten der Behandlung. Derzeit favorisieren beispielsweise Analysen zur Kosteneffektivität CAR-T-Zellen gegenüber Blinatumomab als Komparator zu Parametern wie inkrementellen qualitätsangepassten Lebensjahren (Forenza 2020). Diese Beziehung könnte das zukünftige Voranschreiten von T-Zell-Engager-Molekülen verändern, nachdem Produktionskosten, Logistikfragen, Hospitalisierungstage und langfristige unerwünschte Ereignisse berücksichtigt wurden (Tapia-Galisteo 2023). Es werden mehr langfristige Daten zum Behandlungsansprechen benötigt, um einen echten Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarten zu ermöglichen.

Um den Informationsbedarf von Fachkräften des Gesundheitswesens, die an der Verabreichung von BsAbs beteiligt sind und die Überwachung von Patient/innen, die diese Moleküle erhalten, zu unterstützen, hat die Lymphoma Research Foundation evidenzbasierte klinische Leitlinien zum Management von CD20 x CD3 Toxizitäten erstellt (Crombie 2024; Raje 2023). Diese Leitlinien müssen im Praxissetting validiert werden.

Eine engere Zusammenarbeit zwischen akademischen Einrichtungen und onkologischen Praxen kann dabei helfen, den zeitnahen Zugang zu BsAbs für Patient/innen in Praxen zu verbessern. Ein gemeinsames Versorgungsmodell, das die Überweisung von Patient/innen durch Onkolog/innen in der Praxis an akademische Zentren zur Erstbehandlung mit folgenden Behandlungszyklen, die in der Praxis verabreicht werden, umfasst, kann eine akzeptable Option sein, um bekannte frühzeitig eintretende unerwünschte Ereignisse in der Praxis zu managen. Darüber hinaus kann die Ausweitung der BsAb-Therapie in die Praxen den Wechsel hin zur patientenzentrierten Versorgung stützen (Braun 2024) und dazu beitragen, dass ein breites Spektrum an Patient/innen von den Fortschritten in der Krebstherapie profitiert.

Schlussfolgerungen

Immuntherapien mit bispezifischen Antikörpern werden weiterentwickelt und sicher in Zukunft eine wichtige Ergänzung zu den verfügbaren Krebsbehandlungen darstellen. Probleme im Zusammenhang mit der überlappenden Expression von Target-Antigenen auf malignen Zellen, ebenso wie auf normalen Zellen, z. B. hämatopoetischen Stammzellen, die On-Target-off-Tumor-Toxizitäten verursachen, in diesem Fall insbesondere hämatologische Toxizität und Zytopenien, müssen noch gelöst werden, damit sichergestellt ist, dass diese Wirkstoffe nicht nur ihr zytotoxisches Ziel erreichen, sondern auch sicher sind. Die bessere Identifikation von Patient/innen mit CRS-Risiko und die Weiterentwicklung von Prophylaxe- und Behandlungsleitlinien werden sicher dazu beitragen, den Schweregrad dieser unerwünschten Ereignisse zu verringern. Letztlich braucht es fortgesetzte randomisierte sowie reale klinische Studien, um unsichere Bereiche in Bezug auf BsAbs zu evaluieren sowie Daten zu wichtigen Ergebniskriterien wie der Dauer des Ansprechens zu sammeln und zu analysieren (Tabelle 2) (Falchi 2023).

Bemerkenswerte Fortschritte in der Immuntherapie zur Behandlung hämatologischer Malignome haben umfassende Auswirkungen auf die Ergebnisse bei Patient/innen mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung. Statt eine Immuntherapie gegenüber einer anderen vorzuziehen, sollte eher abgewogen werden, ob diese Therapien in Kombination oder sequenziell angewandt werden können, um den maximalen Behandlungsnutzen zu erzielen (Tapia-Galisteo 2023). Die Immuntherapie sowohl mit bispezifischen als auch mit multispezifischen Antikörpern wird das Behandlungsumfeld im Bereich der hämatologischen Malignome weiter verändern.

Tabelle 2. Zusammenfassung der unsicheren Bereich in Bezug auf den Einsatz von BsAbs im klinischen Setting

Unsicherer Bereich	Herausforderung
Management von T-Zell-Überaktivierungssyndromen	Identifizierung von CRS-Risikofaktoren Optimale Step-up-Dosierung, Medikamentenrezeptur, Prophylaxe Ambulante Verabreichung Aufklärung von Patient/innen und Versorger/innen
Dauer des Ansprechens	Optimale Dauer der BsAb-Therapie Indikatoren für anhaltendes Ansprechen
Start der BsAb-Gabe in einer früheren Phase der Behandlung	Wettbewerbsumfeld Auswahl der am besten geeigneten Patientenpopulationen (z. B. Hochrisikoerkrankung)
Optimale Behandlungskombinationen	Über zytotoxische Wirkstoffe als Partner hinausgehen Sinnvolle statt zweckmäßige Kombinationen
Verstehen von Resistenzmechanismen	Identifizieren von tumorresistenten Mechanismen Detaillierte Charakterisierung der T-Zell-Funktion (und -Dysfunktion) während der BsAb-Therapie Analysieren der Rolle anderer Beteiligter im Lymphommikroumfeld

BsAb: bispezifische Antikörper (bispecific antibody); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome)
Übernommen von Falchi 2023

Modul V: Neue Entwicklungen bei der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern zur Behandlung von hämatologischen Malignomen

Literaturverzeichnis

- Advani AS, Moseley A, O'Dwyer KM, et al. SWOG 1318: a phase II trial of blinatumomab followed by POMP maintenance in older patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2022; 40:1574-82
- Braun A, Gouni S, Pulles A, et al. Bispecific antibody use in patients with lymphoma and multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2024; 44:e433516
- Crombie JL, Graff T, Falchi L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3 x CD20 bispecific antibody therapy. *Blood* 2024; 143:1565-1575
- Falchi L, Vardhana SA, Salles GA. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood* 2022; 141(5): 467-480
- Foa R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med* 2020; 22:383:1613-1623
- Goebeler M-E, Stuhler G, Bargou R. Bispecific and multispecific antibodies in oncology: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2024; 21:539-560
- Gurumurthi A, Westin J, Subklewe M. The race is on: bispecific vs CAR T cells in B-cell lymphoma. *Blood Advances* 2023; 7(19):5713-6
- Jabbour E, Short NJ, Jain N, et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2023; 10(1):e24-e34
- Kerbaui LN et al. Combining AFM13, a bispecific CD30/CD16 antibody, with cytokine-activated blood and cord blood-derived NK cells facilitates CAR-like responses against CD30+ malignancies. *Clin Cancer Res* 2021; 27:3744-03756
- Litzow MR, Sun Z, Paietta E, et al. Consolidation therapy with blinatumomab improves overall survival in newly diagnosed adult patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in measurable residual disease negative remission: results from the ECOG-ACRIN E1910 randomized phase III National Cooperative Clinical Trials Network trial. *Blood* 2022; 140 (Suppl 2):LBA-1
- Forenza S, Ritchie DS, Ramsey SD, et al. Value and affordability of CAR T-cell therapy in the United States. *Bone Marrow Transpl* 2020; 55:1706-15
- Mazor Y, Sachsenmeier KF, Yang C, et al. Enhanced tumor-targeting selectivity by modulating bispecific antibody binding affinity and format valence. *Sci Rep* 2017; 7:40098
- Omer MH, Shafqat A, Ahmad O, et al. Bispecific antibodies in hematological malignancies: a scoping review. *Cancers* 2023; 15:4550
- Raje N, Anderson K, Einsele H, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy. Consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J* 2023; 13:116
- Reusch U, Duell J, Ellwanger K, et al. A tetravalent bispecific TandAb (CD19/CD3), AFM11, efficiently recruits T cells for the potent lysis of CD19(+) tumor cells. *MAbs* 2015; 7:584-604
- Roost Clausen M, Offner F, Belada D, et al. Subcutaneous epcoritamab + R-CHOP for first-line treatment of patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma: phase 1/2 update. *HemaSphere* 2022; 6:1100-01
- Surowka M, Schaefer W, Klin C. Ten years in the making: application of CrossMab technology for the development of therapeutic bispecific antibodies and antibody fusion proteins. *Mabs* 2021; 13:1967714
- Tapia-Galisteo A, Compte M, Alvarez-Vallina L, Sanz L. When three is not a crowd: trispecific antibodies for enhanced cancer immunotherapy. *Theranostics* 2023; 13(3):1028-1041
- van de Donk NWCJ, Zweegman S. T-cell-engaging bispecific antibodies in cancer. *Lancet* 2023; 402:142-58
- Zhang J, Zhou ZH. Preclinical study of a novel trispecific anti-CD3/CD19/CD20 T-cell-engaging antibody as a potentially better treatment for NHL. *Blood* 2020; 136:22(suppl 1)

Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern

Glossar

Begriff	Definition
Antigen-präsentierende Zellen (APCs)	Eine heterogene Gruppe von Zellen, die eine zelluläre Immunreaktion vermitteln, indem sie Antigene für die T-Zellen verarbeiten und präsentieren
Antigenität	Die Fähigkeit eines Moleküls oder Antigens, eine Immunreaktion hervorzurufen, z. B. um von einem immunologisch spezifischen Antikörper oder einem T-Zell-Rezeptor erkannt zu werden und mit ihm zu interagieren.
Antikörper	Ein großes Protein, das vom Immunsystem zur Identifizierung und Neutralisierung von Antigenen verwendet wird. Antikörper binden sich an Antigene (Fremdstoffe), um sie aus dem Körper auszuschleiden. Sie werden auch als Immunglobuline bezeichnet.
Autolog	Vom selben Individuum abstammend und daher genetisch identisch mit dem Wirt.
Chemokine	Eine Gruppe von Zytokinen, die von verschiedenen Zellen produziert werden (wie an Entzündungsherden) und die Chemotaxis in weißen Blutkörperchen anregen (wie zum Beispiel Neutrophile und T-Zellen)
Entzündungshemmende Zytokine	Stoppen oder lindern Entzündungen. Sie leiten Botschaften weiter, die eine übermäßige Immunreaktion verhindern, welche zu Gewebeschäden führen kann
Genotoxisch	Schädlich für genetisches Material
Gesamtüberleben (OS)	Die Zeitspanne entweder ab dem Datum der Diagnose oder ab dem Start der Behandlung, in welcher der/die mit dieser Krankheit diagnostizierte Patient/in noch am Leben ist; wird in klinischen Studien verwendet, um die Wirksamkeit einer Behandlung zu messen
Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC)	Die Immunreaktion kontrollierende Eiweiße, die von einem Genlokus verschlüsselt sind, welcher eine Familie von hoch-polymorphen Genen umfasst.
Humanes Leukozyten-Antigen (HLA):	Hoch-polymorphes Molekül, das für die Antigenpräsentation, der im menschlichen Haupthistokompatibilitätskomplex verschlüsselt ist, benötigt wird
Immun-Escape (auch bekannt als Antigen-Escape, Immun-Evasion, Escape-Mutation)	Wenn das Immunsystem nicht in der Lage ist, auf einen infektiösen Erreger zu reagieren: Das Immunsystem des Wirts ist nicht mehr in der Lage, einen Erreger zu erkennen und zu eliminieren.
Immuneffektorzellen	Eine Zelle, die sich in eine Form verändert hat, welche eine bestimmte Immunreaktion regeln oder bewirken kann
Immunogenität	Die Fähigkeit eines therapeutischen Proteinprodukts, eine Immunreaktion zu stimulieren
Interferone	Ein beträchtliches Spektrum an antiviralen Eiweißstoffen, die von Zellen produziert werden, welche zuvor von Viren befallen waren
Interleukine	Ein Spektrum an Zytokinen, die von den weißen Blutkörperchen des Immunsystems abgesondert werden. Effektorzellen haben Oberflächenrezeptoren für die verschiedenen Interleukine
Klinisches Ansprechen/ komplette Remission	Ein wichtiger Indikator für das Ansprechen auf eine Behandlung; wird oft in klinischen Studien verwendet, um die Anti-Tumor-Wirkung von neuen Wirkstoffen zu identifizieren und zu quantifizieren; begrenzt wertvoll für die Überlebenseinschätzung
Kolonie-stimulierende Faktoren	Sekretierte Glykoproteine, die an Rezeptorproteine auf den Oberflächen von Progenitoren im Knochenmark binden und dadurch intrazelluläre Signalwege aktivieren, wodurch Zellen zur Vermehrung und Differenzierung in eine bestimmte Art von Blutzellen veranlasst werden können
Krankheitsfreies Überleben	Ein Konzept, das den Zeitraum nach der erfolgreichen Behandlung beschreibt, in welchem der/die Patient/in keine Anzeichen und Symptome der Krankheit aufweist

Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern

Begriff	Definition
Makrophage	Jegliche großen, mononukleären, hoch-phagozytischen Zellen, die von Monozyten abstammen und in den Wänden der Blutgefäße und im Bindegewebe vorkommen; kommen ursprünglich aus dem Knochenmark
Messbare (minimale) Resterkrankung (MRD)	Ein relevanter, eigenständiger Prognosefaktor, der für Behandlungsentscheidungen herangezogen wird. MRD bezieht sich auf die Anzahl der Krebszellen, die während und nach der Behandlung in einer Person verbleiben
Neoantigene (oder Tumorantigene)	Antigen-Eiweiße, die von Stoffwechselwegen gebildet werden (z. B.: der Arzneimittelstoffwechsel)
Objektive Ansprechrage (ORR)	Der Anteil an Patient/innen, der eine teilweise oder komplette Reaktion auf die Behandlung aufweist; Krankheitsstabilisierung ist nicht enthalten und es handelt sich um ein direktes Maß der medikamentösen, tumoriziden Wirkung
Off-Target	Unerwartete Nebenwirkungen aufgrund der Auswirkungen anderer Targets oder der Struktur des Medikaments
On-Target	Nebenwirkungen der Behandlungen auf normales Gewebe, die auftreten, wenn das Target, das im Tumor gehemmt wird, auch im normalen Gewebe gehemmt wird
Progressionsfreies Überleben	Die Zeit ab der zufälligen Zuordnung in einer klinischen Studie bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Tod durch jegliche Ursache
Proinflammatorische Zytokine	Lösen Entzündungen aus oder verstärken sie. Sie leiten Botschaften weiter, mit denen die Immunreaktion zur Abwehr von Angreifern, z. B. Keimen, koordiniert wird.
Proto-Onkogene	Jegliche Gene, die Krebs-produzierende Gene werden können (ein Onkonogen)
Tumor-Immun-Escape	Ein Prozess, durch den sich Tumorzellen der Immunüberwachung entziehen. Nach wie vor ein großes Hindernis bei der Krebstherapie. Die Kombination mehrerer Immuntherapien kann die Antitumor-Wirksamkeit erhöhen und die T-Zellen dazu bringen, eine aktivere Rolle im Immunangriff gegen Tumorzellen zu spielen.
Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)	Ein Eiweiß, das vor allem von Monozyten und Makrophagen als Reaktion im Besonderen auf Endotoxine produziert wird, was Entzündungen vermittelt, die Zerstörung von manchen Tumorzellen hervorruft und weiße Blutkörperchen aktiviert
Vollständiges Ansprechen (CR)	Das Verschwinden von allen Anzeichen der Krebserkrankung als Reaktion auf die Behandlung. Das bedeutet nicht immer, dass die Krebserkrankung geheilt wurde. Wird auch komplette Remission genannt
Zytokine	Signalproteine, die bei der Kontrolle von Entzündungen durch Zellaktivierung, Zelldifferenzierung und Zellproliferation helfen

Notizen

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

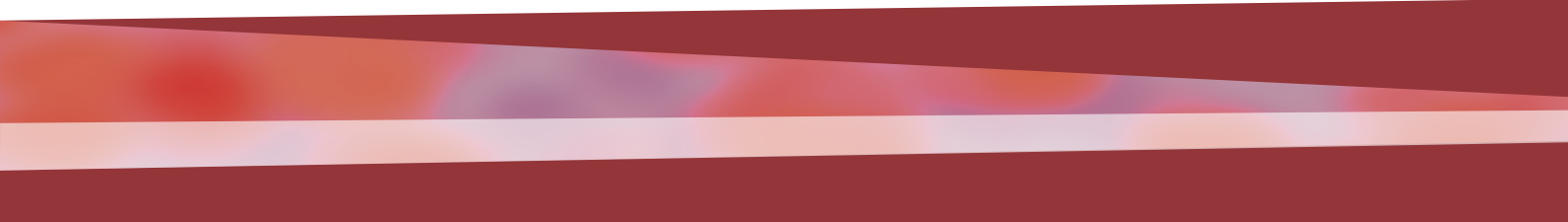
.....

.....

.....

.....

Diese Broschüre wurde von Pfizer und Roche unterstützt.





HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Fakultät:

Erik Aerts (CH), Martina Bertschinger (CH), Jeremy Deuel (CH), Jaap van Doesum (NL), Chiara Dallatorre (UK), Carol Krcmar (DE), Sara Ubovic (CH), Natacha Bolaños, Lorna Warwick

Copyright© 2024 by HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Datum der Erstellung: 11.2024