

Das Thema der aktuellen Ausgabe der Schweizerischen Zeitschrift für Onkologie sind bispezifische Antikörper bei hämatologischen Neoplasien.

Bispezifische Antikörper sind eine neue Substanzklasse, welche sich von monoklonalen Antikörpern wesentlich unterscheidet. Monoklonale Antikörper richten sich gegen eine Zielstruktur auf der Tumorzelle. Sie binden an der Tumorzelle und führen über unterschiedliche Mechanismen (komplementabhängige Zytotoxizität, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität, antikörperinduzierte Apoptose u.a.) zu deren Zerstörung. Sie verstärken die Wirksamkeit einer parallel verabreichten Chemotherapie. Bispezifische Antikörper erkennen zwei unterschiedliche Antigene, einerseits eine Struktur auf der Tumorzelle,

Bispezifische Antikörper bei hämatologischen Neoplasien

andererseits einen Rezeptor auf einer immunologischen Effektorzelle (meistens CD3 auf T-Lymphozyten). Sie verbinden somit die Tumorzelle direkt mit der Effektorzelle, welche aktiviert wird und die Tumorzelle zerstört.

Die Behandlung des Multiplen Myeloms hat durch Einführung neuer Substanzen in den letzten Jahrzehnten wesentliche Fortschritte gemacht. Die Zugabe von monoklonalen Antikörpern gegen CD38 zu Standardtherapien hat in der Erstlinie wie im Rezidiv die Therapieergebnisse weiter verbessert. Trotzdem gilt das Multiple Myelom als eine nicht kurativ behandelbare Erkrankung. Beim mehrfach rezidivierten Multiplen Myelom stehen mehrere bispezifische Antikörper zur Verfügung, welche sich gegen unterschiedliche Zielstrukturen auf Plasmazellen richten. In dieser Situation ist auch eine Therapie mit CAR-T-Zellen zugelassen. Daher stellt sich auch die Frage nach einem optimalen Einsatz der verschiedenen Therapiemodalitäten (mehr dazu auf Seite 6).

Aggressive Lymphome wie das diffus grosszellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) können mit einer Polychemotherapie kurativ behandelt werden. Die Zugabe von Rituximab zur Chemotherapie in der Erstlinie führte zu einer deutlichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse beim DLBCL. Beim refraktären oder früh rezidivierten DLBCL ist eine CAR-T-Therapie der früheren Standardbehandlung mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation überlegen im Hinblick auf progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Für Patienten, welche für eine CAR-T-Zell-Therapie nicht geeignet sind oder



nach dieser Behandlung ein Rezidiv erleiden, sind die bispezifischen Antikörper eine neue vielversprechende Therapieoption (siehe auch Seite 10).

Bei der B-lymphoblastischen Leukämie ist die Therapie mit dem bispezifischen Antikörper Blinatumomab bereits seit mehreren Jahren ein Teil der Standardbehandlung, sowohl im Rezidiv als auch bei anhaltendem Nachweis einer messbaren Resterkrankung. Neuere Studien zeigen, dass eine Gabe von Blinatumomab im Rahmen der Erstlinientherapie bei jüngeren Patienten die Behandlungsergebnisse weiter verbessern könnte. Bei älteren Patienten mit Komorbidität scheint die Kombination mit dosisreduzierter Chemotherapie attraktiv. Bei Patienten mit BCR-ABL-positiver ALL erreicht eine chemotherapiefreie Erstlinientherapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor und Blinatumomab bei den meisten Patienten ein sehr gutes und oft anhaltendes Ansprechen (siehe auch Seite 15).

Bispezifische Antikörper sind nicht nur wirksamer, sondern in der Regel auch besser verträglich als die üblichen Chemotherapien bei rezidivierter Erkrankung. Die Therapie mit bispezifischen Antikörpern hat ein eigenes Nebenwirkungsprofil (siehe auch Beitrag Seite 20). Ähnlich wie bei der Therapie mit CAR-T-Zellen kann es zu einem Zytokinreisetzungssyndrom (CRS; cytokine release syndrome) und einem immuneffektorzellassoziierten Neurotoxizitätssyndrom (ICANS; immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) kommen. Die Häufigkeit und Schwere von CRS und ICANS hängen einerseits von der Erkrankung und der Tumorlast andererseits vom verwendeten Antikörper ab. Es ist wichtig, diese Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und korrekt zu behandeln.

Ich wünsche Ihnen eine angenehme Lektüre.

Michael Gregor