

# News

Sonderausgabe

1 | 2024



## 26. Herrschinger

Hämato-Onkologie-Symposium 2024



**CCC MÜNCHEN**  
COMPREHENSIVE  
CANCER CENTER  
T Z M - M Ü N C H E N

- **Immunthrombozytopenie (ITP)**  
Andreas Rank, II. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg
- **Aktuelle Therapiestandards bei der CLL**  
Till Seiler, Onkologie, Hämatologie und Palliativmedizin,  
Klinikum Garmisch-Partenkirchen
- **Bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien  
in der Lymphomtherapie**  
Alexander Höllein, Innere Medizin III, Rotkreuzklinikum München
- **Maligne Hauttumoren**  
Oana-Diana Persa, Klinik für Dermatologie und Allergologie,  
TUM Universitätsklinikum, Klinikum rechts der Isar
- **Stellenwert der Immuntherapie  
bei gastrointestinalen Tumoren**  
David Anz, Medizinische Klinik II, Klinikum Starnberg

## Immunthrombozytopenie (ITP)

3

*Prof. Dr. med. Andreas Rank*

Die ITP ist eine seltene Autoimmunerkrankung, bei der es durch einen erhöhten peripheren Thrombozytenabbau und eine ineffiziente Megakaryopoese zu einer Thrombozytopenie kommt.

## Aktuelle Therapiestandards bei der CLL

6

*Dr. med. Till Seiler*

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämie des Erwachsenen und tritt üblicherweise im höheren Lebensalter auf. Oft handelt es sich um einen Zufallsbefund, im Anfangsstadium verursacht die Erkrankung keine Symptome. Allerdings kommt es regelmäßig, oft langsam über viele Jahre, zu einer Progression, die eine Therapie nötig macht.

## Bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien in der Lymphomtherapie

9

*Prof. Dr. med. Alexander Höllein*

Ein Kennzeichen von Krebsentstehung und Tumorwachstum ist die Fähigkeit der Tumorzellen der körpereigenen Immunantwort zu entkommen. Seit Jahrzehnten wird die Hoffnung auf Heilung fortgeschrittener Krebserkrankungen durch neuartige Immuntherapien gespeist. Was können bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien leisten?

## Maligne Hauttumoren

13

*PD Dr. med. Oana-Diana Persa*

Die Inzidenz maligner Hauttumoren nimmt stetig zu. Insbesondere das maligne Melanom wird in Zukunft das Gesundheitssystem belasten. Die gute Nachricht: das Melanom-spezifische Überleben hat sich verbessert.

## Stellenwert der Immuntherapie bei gastrointestinalen Tumoren

17

*Prof. Dr. med. David Anz*

Eine rasante Entwicklung führte dazu, dass heute bei allen Karzinomen des Gastrointestinaltraktes, außer beim Pankreas-karzinom, Zulassungen für Immuncheck-point-Inhibitoren für definierte Indikationen bestehen. Ein Überblick zu Karzinomen von Ösophagus, Magen, biliären und hepatozellulären Karzinomen sowie Pankreas- und Kolonkarzinom.

## Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München

5

## Impressum

15

## Liebe Kolleginnen und Kollegen,

das 26. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium hat im März dieses Jahres wieder einmal gezeigt, dass langjährige Routine und Innovation einander nicht ausschließen. Wir haben nun mehr als ein Vierteljahrhundert Erfahrung mit unserem Symposium in der Ammersee-Metropole Herrsching, und uns freut das große Interesse, das dieser Fortbildung Jahr für Jahr von Teilnehmenden und Referierenden gleichermaßen entgegengebracht wird.

Das Herrschinger Symposium schafft Verbindungen: Es bringt die wissenschaftliche Evidenz und Exzellenz moderner Medizin zusammen mit ganz praktischen Fragestellungen zur Versorgung von Patientinnen und Patienten vor Ort, und das in einer Atmosphäre kollegialer Vertrautheit, die Voraussetzung ist für praxisrelevantes Lernen.

Das Symposium als solches und auch den „Herrschinger Geist“, der unsere Fortbildung prägt und trägt, verdanken wir dem unermüdlichen Einsatz eines Mannes: Dr. Hermann Dietzfelbinger. Er hat das Symposium kurz nach seiner Niederlassung in Herrsching begründet, er hat die Verbindung zum Tumorzentrum München geknüpft, er hat schnell realisiert, dass medizinisches Spitzenniveau mehr ist als nur exzellentes Fachwissen. Er ist Arzt mit Leib und Seele, er weiß um die Bedeutung von Fürsorge und Menschlichkeit, gerade im Umgang mit Patientinnen und Patienten. Und er ist einfach ein wunderbarer Kollege und Freund: Immer, wenn es hektisch wird, wenn es Probleme gibt, wenn die Welt aus den Angeln gehoben zu werden scheint, ist er da – ganz bescheiden – aber immer mit einer guten Idee, wie es weitergehen kann.



In diesem Jahr konnte er wieder persönlich an „seinem“ Symposium teilnehmen. In einem kleinen Beitrag haben wir versucht, sein Lebenswerk zu würdigen. Wenn Sie mögen, schauen Sie sich das kurze Video an, das im März entstanden ist: <https://vimeo.com/927141252/b0fe2b4aa7>, oder scannen Sie einfach nebenstehenden QR-Code, um es abzuspielen.

Lieber Hermann, Deine Erfahrung, Deine Innovationskraft und Kreativität sind uns ein großer Ansporn. Du kannst versichert sein, dass wir beide alles daran setzen werden, die großen Fußstapfen, die Du hinterlässt, auszufüllen. Ad multos annos!



Dr. med.  
Max Hubmann



Dr. med.  
Jutta Neteler

# Immunthrombozytopenie



**Prof. Dr. med. Andreas Rank, II. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg**

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine seltene Autoimmunerkrankung, bei der es durch einen erhöhten peripheren Thrombozytenabbau und eine ineffiziente Megakaryopoese zu einer Thrombozytopenie kommt. Pathogenetisch verantwortlich sind hierfür Antikörper sowohl gegen Blutplättchen als auch gegen Megakaryozyten, weiterhin ein relativer Thrombopoetin-Mangel, der unter anderem durch Antikörper gegen den Ashwell-Morell-Rezeptor auf Hepatozyten verursacht wird [3], sowie eine gestörte T-Zellfunktion mit erhöhter Aktivität zytotoxischer T-Lymphozyten und/oder einer Hemmung regulatorischer T-Helferzellen.

Die genannten pathophysiologischen Faktoren sind bei jedem einzelnen ITP-Patienten in unterschiedlichem Ausmaß von Relevanz: Bei manchen PatientInnen steht ein viel zu hoher Thrombozytenabbau in der Milz im Vordergrund, bei anderen ist primär die völlig unzureichende Thrombozytensynthese im Knochenmark ursächlich, die auf einem relativen Thrombopoetin-Mangel beruht (Abb. 1). Steht der erhöhte periphere Abbau im Vordergrund, ist eine Splenektomie die beste therapeutische Wahl, bei heruntergefahrener Megakaryopoese dagegen der primäre Einsatz von Thrombopoetin-Rezeptoragonisten.

Leider ist es in der klinischen Routinediagnostik nicht möglich, mit ausreichender Genauigkeit den jeweils entscheidenden Pathomechanismus beim individuellen Patienten zu eruieren, so dass in der Praxis für die Therapieauswahl letztlich nur das Versuch-und-Irrtum-Prinzip bleibt. Die Auswahl der Therapielinien wird aus diesem Grund auch nicht personalisiert, sondern anhand der Erfolgswahrscheinlichkeit bei allen ITP-PatientInnen getroffen.

## Diagnostik und Klassifikation

Die Arbeitsdiagnose einer ITP ist bei PatientInnen mit einer im Blutbild isolierten Thrombozytopenie zu stellen,

- wenn eine Pseudo-Thrombozytopenie ausgeschlossen ist,
- wenn ein Blutausschlag als unauffällig beurteilt wird,
- wenn eine normwertige LDH vorliegt und
- wenn kein anderer erkennbarer Grund für die Thrombozytopenie – wie beispielsweise eine akute Virusinfektion, eine kurz zurückliegende Impfung oder eine systemische Chemo- oder Strahlentherapie – existiert.

Eine Knochenmarkpunktion bei PatientInnen unter 60 Jahren ist für die Diagnostik nicht indiziert, ebenso ist die Bestimmung anti-thrombozytärer Antikörper grundsätzlich nicht erforderlich. Da es sich bei der ITP um eine Ausschlussdiagnose handelt, ist es im Einzelfall schwierig zu entscheiden, ob über die genannte Diagnostik hinaus weitere Untersuchungen erfolgen müssen. Praktisch kann es im Zweifelsfall auch einmal hilfreich sein, einen Steroid-Therapieversuch durchzuführen. Kommt es hierbei zu einem prompten und deutlichen Thrombozytenanstieg über 100 G/l kann hierdurch die Diagnose einer ITP untermauert werden.

Die ITP wird nach dem zeitlichen Erkrankungsverlauf bei Diagnosestellung als neu diagnostizierte ITP, nach drei Monaten als persistierende ITP und nach zwölf Monaten als chronische ITP klassifiziert. Diese Einteilung deckt sich oft recht gut mit der ersten, zweiten beziehungsweise dritten Therapielinie und kann auch als Orientierung dienen, ab wann eine Therapie geändert werden sollte. Beispielsweise sollte eine Steroidtherapie in erster Therapielinie die Dauer von 12 Wochen nicht überschreiten und bei unzureichender Wirksamkeit ab dem vierten Behandlungsmonat (entsprechend einer persistierenden ITP) gegen eine andere Therapie ausgetauscht werden (Abb. 2) Ältere Klassifikationen der ITP wie primär versus sekundär sind mittlerweile obsolet.

## Blutungen und Fatigue

Neben dem Hauptsymptom von (meist petechialen) Haut- und Schleimhaut-Blutungen beklagen viele PatientInnen eine Fatigue, welche häufig als belastender empfunden wird als die Angst vor Blutungskomplikationen [9, 1]. Betroffene fühlen sich hierdurch im Alltag ähnlich stark eingeschränkt wie TumorpatientInnen [7]. Die Fatigue sollte PatientInnen gegenüber daher unbedingt als Diagnose formuliert werden. Auch wenn die Therapiemöglichkeiten einer Fatigue begrenzt sind, so ist es für viele Betroffene wichtig, diesem Symptomenkomplex aus Müdigkeit, erhöhter Reizbarkeit und Frustration im Alltag, Konzentrations- und Schlafstörungen sowie dem Verlust körperlicher Belastbarkeit einen (diagnostischen) Namen zu geben. Bei der Diagnosestellung einer Fatigue können strukturierte Erhebungsbögen wie der Fatigue-ITP-Bogen [10] hilfreich sein. Die Pathophysiologie der Fatigue bei ITP-PatientInnen ist bisher nicht geklärt. Einzelne Untersuchungen lassen darauf schließen, dass mit einer Anhebung der Thrombozytenzahl auch ein Anstieg der Lebensqualität assoziiert ist [8].

## Behandlungsmöglichkeiten

Für ITP-PatientInnen existiert eine Fülle an Behandlungsmöglichkeiten, deren Wirkmechanismen auf den genannten pathophysiologischen Erkenntnissen basieren. Die grundsätzliche Indikation für die Einleitung einer Therapie wie auch deren Sequenz bei Therapieversagen ist am besten in der Onkopedia-Leitlinie für ITP do-

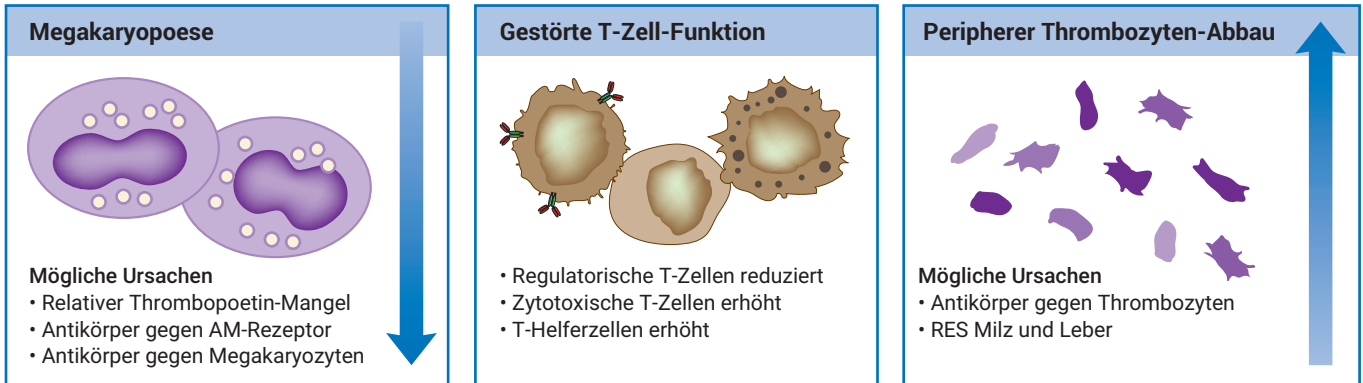


Abbildung 1: Pathophysiologische Faktoren der Immnthrombozytopenie (ITP). Jede ITP-Patientin und jeder ITP-Patient kann zwischen den beiden übergeordneten Pathomechanismen erhöhter peripherer Thrombozyten-Abbau und unzureichende Megakaryopoese „verortet“ werden. Allerdings lässt sich für den einzelnen Betroffenen nicht feststellen, welcher der beiden Mechanismen entscheidend ist. Diese Unsicherheit erschwert eine personalisierte pathophysiologisch begründete Therapiewahl. Pathophysiologisch von Bedeutung ist schließlich auch eine gestörte T-Zellfunktion. *AM-Rezeptor* Ashwell-Morell-Rezeptor auf den Hepatozyten, *RES* retikulo-endotheliales System.

kumentiert [6]. Dort werden für PatientInnen ohne oder mit nur geringen Blutungsstigmata (WHO-Grad 0-II) im Gegensatz zu früheren Versionen Thrombozytenzahlen von 20 bis 30 G/l genannt, unterhalb derer eine Behandlung indiziert ist (Abb. 2).

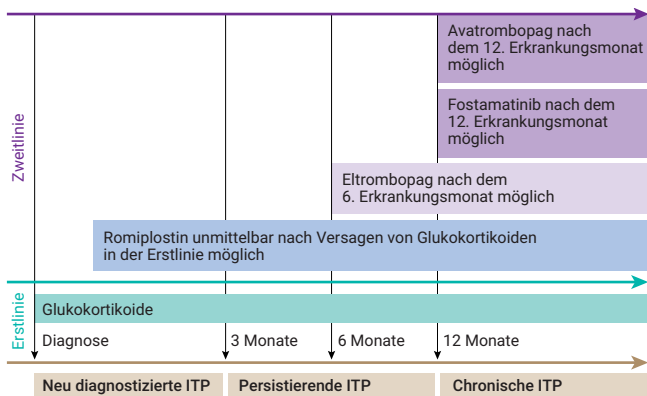


Abbildung 2: Krankheitsphasen der ITP und Zulassungsstatus der unterschiedlichen Wirkstoffe. Adaptiert nach Onkopedia-Leitlinie [6].

### Steroidtherapie nicht länger als drei Monate

Glukokortikoide stellen weiterhin die initiale Standardtherapie dar. Meist werden Dexamethason-Stoßtherapien angewandt (40 Milligramm täglich an d1-4 für 4 Zyklen im Abstand von 4 Wochen) oder eine kontinuierliche Prednisolon-Therapie, beginnend mit 1 bis 2 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht, welches innerhalb von 8 Wochen ausgeschlichen wird. Die Dexamethason-Therapie ist in der Regel etwas effektiver, führt aber häufiger zu Nebenwirkungen wie hypertensiven Entgleisungen, Hyperglykämien und/oder Schlafstörungen. Ödembildungen werden dagegen häufiger unter einer kontinuierlichen Prednisolon-Therapie beobachtet. Bei schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen (WHO-Grad III-IV) können zusätzlich die Gabe von Thrombozyten-Konzentraten, Thrombopoetin-Rezeptoragonisten, Rituximab oder auch eine Notfallsplenektomie in Erwägung gezogen werden [5].

Bei einem Therapieversagen oder ungenügendem Ansprechen auf eine Steroidtherapie sollte diese nach drei Monaten beendet und

eine alternative Zweitlinientherapie eingeleitet werden, zum einen um PatientInnen durch eine ineffektive Behandlung nicht zu gefährden, zum anderen, um Nebenwirkungen und Komplikationen einer langfristigen Steroidtherapie zu vermeiden. In diesem Punkt scheint noch Optimierungspotenzial vorhanden zu sein. Eine retrospektive Analyse von 26 deutschen Hausarzt- und Facharztpraxen zum Behandlungsmodus von 1023 ITP-PatientInnen ergab, dass ein Viertel der PatientInnen auch ein Jahr nach Therapieeinleitung noch unter einer Steroidtherapie stand [4]. Selbst in der zweiten Therapielinie erhielten noch mehr als 20% der Patienten Steroide. Angesichts der vielfältigen Alternativ-Optionen nach Steroidversagen (Abb. 2) sollten Behandler von PatientInnen mit persistierender oder chronischer ITP auf Kortison-haltige Therapien verzichten.

### Thrombopoetin-Rezeptoragonisten ab der Zweitlinie

In der Zweitlinientherapie haben die Thrombopoetin-Rezeptoragonisten sich gegenüber einer ebenso möglichen Splenektomie in der Praxis durchgesetzt. Dabei weisen das subkutan zu applizierende Romiplostin, das oral zu verabreichende Eltrombopag und das zuletzt zugelassene ebenfalls orale Avatrombopag hohe Ansprechraten auf und zeigen ein jeweils ähnliches Nebenwirkungsprofil, geprägt von gastrointestinalen Beschwerden (Obstipation, Nausea, Übelkeit, Diarrhö und Magenbeschwerden), Kopf-, Gelenk-, und Muskelschmerzen sowie Hautveränderungen (Juckreiz, Rötungen, makulopapulöses Exanthem) oder auch eine reversible Retikulinfaser-Vermehrung im Knochenmark.

Speziell bei Eltrombopag sind zeitliche Abstände zur Nahrungsaufnahme zu beachten. Bei unzureichender Wirksamkeit eines Thrombopoetin-Rezeptoragonisten besteht in der Regel kein grundsätzlicher Klasseneffekt, so dass in der nächsten Therapielinie auf einen alternativen Agonisten umgestellt werden kann. Bei stabilen Thrombozytenwerten zwischen 50 und 150 G/l über ein halbes Jahr hinweg ist die Therapie-Indikation regelmäßig zu überprüfen und die Medikation gegebenenfalls abzusetzen. Für Eltrombopag und Romiplostin haben sich Absetzschemata etabliert, die unter an-

# Autoimmunerkrankung

derem in der Onkopedia-Leitlinie dokumentiert sind. Eine prospektive Studie zu Eltrombopag zeigte, dass bei etwa einem Drittel der PatientInnen ein Absetzen möglich ist [2]. Bei Abfall der Thrombozyten während des Absetzens von Thrombopoetin-Rezeptoragonisten ist ein erneutes Ansprechen nach Dosiserhöhung zu erwarten.

Alternativ zu Thrombopoetin-Rezeptoragonisten kann bei der ITP Fostamatinib eingesetzt werden, welches oral verabreicht wird und zu einer funktionellen B-Zell-Depletion führt. Hierbei sind als Nebenwirkungen insbesondere eine mögliche arterielle Hypertonie sowie eine Neutropenie zu beachten. In den weiteren Therapielinien stehen neben einer Splenektomie oder im Einzelfall auch einer Milzbestrahlung B-Zell-gerichtete Therapien etwa mit Rituximab oder auch T-Zell gerichtete Therapien beispielsweise mit Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil zur Verfügung. Für ÄrztInnen und PatientInnen sollte auch in den späteren Therapielinien das Motto lauten: nicht aufgeben! Einzelne PatientInnen zeigen auch in der fünften oder sogar sechsten Therapielinie noch einen nachhaltigen Thrombozytenanstieg.

## Antikoagulation bei älteren ITP-PatientInnen

Bei älteren ITP-PatientInnen stellen eine gleichzeitig notwendige Antikoagulation aufgrund von Vorhofflimmern oder schon einmal durchlaufene thromboembolische Ereignisse eine Herausforderung dar. Als Faustregel gilt, dass bei Thrombozytenwerten über 50 G/l eine volltherapeutische Antikoagulation gegeben werden kann. Bei Thrombozytenwerten zwischen 20 und 50 G/l stellt eine halbtherapeutische Antikoagulation den besten Kompromiss zwischen Blutungs- und Thrombosegefahr dar. Bei weniger als 20 G/l Thrombozyten muss individuell entschieden werden, ob zum Beispiel eine Antikoagulation in prophylaktischer Dosis akzeptabel ist.

### Fazit:

**Die Immunthrombozytopenie bleibt auch im Jahr 2024 diagnostisch wie therapeutisch eine Herausforderung. Neu zugelassene Medikamente haben in den letzten Jahren aber das Spektrum der Therapiemöglichkeiten erheblich erweitert.**

### Literatur

- Bussel J B, et al. (2020) Higher Symptom Burden in Patients with Immune Thrombocytopenia experiencing Fatigue: Results from the ITP World Impact Survey (I-WISH). EHA Library. Poster presented at the EHA 25th Congress
- Cooper N, et al. (2024) Sustained response off-treatment in eltrombopag-treated adult patients with ITP who are refractory or relapsed after first-line steroids: Primary, final, and ad-hoc analyses of the Phase II TAPER trial. Am J Hematol 99(1):57-67. Erratum in: Am J Hematol 2024 Feb 26; PMID: 38014779
- Grozovsky R, et al. (2015) Regulating billions of blood platelets: glycans and beyond. Blood 126(16):1877-84
- Kubasch AS, et al. (2020) Disease management of patients with immune thrombocytopenia - results of a representative retrospective survey in Germany. Ann Hematol 99(9):2085-2093
- Matzdorff A, et al. (2023) [Expertenreport Immunthrombozytopenie - Aktuelle Diagnostik und Therapie]. Oncol Res Treat 46 Suppl 1:7-53. German. doi: 10.1159/000528819
- Matzdorff A, et al. (2021) Immunthrombozytopenie (ITP). Onkopedia Leitlinie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@guideline/html/index.html>
- McMillan R, et al. (2008) Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 83(2):150-4
- Meyer O, et al. (2020) Treatment of Immune Thrombocytopenia (ITP) with Eltrombopag - Results of the 3rd Interim Analysis of the German Non-Interventional Trial RISA. Blood 136, suppl
- Piel-Julian ML, et al. CARMEN investigators group (2018) Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. J Thromb Haemost 16(9):1830-1842
- Signorovitch J, et al. (2011) Validation of the FACIT-fatigue subscale, selected items from FACT-thrombocytopenia, and the SF-36v2 in patients with chronic immune thrombocytopenia. Qual Life Res 20(10):1737-44

## Die Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München

### Endokrine Tumoren

Herr Prof. Dr. Dr. R. Ladurner  
robert.ladurner@martha-maria.de

### Ernährung und Krebs

Herr Prof. Dr. M. Martignoni  
marc.martignoni@tum.de

### Gastrointestinale Tumoren

Herr Prof. Dr. J. Werner  
jens.werner@med.uni-muenchen.de

### Hirntumoren

Herr Prof. Dr. J.-C. Tonn  
joerg.christian.tonn@med.uni-muenchen.de

### Knochentumoren/Weichteilsarkome

Herr Prof. Dr. L. Lindner  
lars.lindner@med.uni-muenchen.de

### Kopf-Hals-Malignome

Herr Prof. Dr. C. Reichel  
christoph.reichel@med.uni-muenchen.de

### Leukämien und MDS

Herr Prof. Dr. K. Spiekermann  
karsten.spiekermann@med.uni-muenchen.de

### Maligne Lymphome

Herr Prof. Dr. M. Dreyling  
martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

### Maligne Melanome

Frau Prof. Dr. L. Heinzerling, MPH  
lucie.heinzerling@med.uni-muenchen.de

### Maligne Ovarialtumoren

Herr PD Dr. A. Burges  
alexander.burges@med.uni-muenchen.de

### Malignome des Corpus uteri

Frau Prof. Dr. D. Mayr  
doris.mayr@med.uni-muenchen.de

### Mammakarzinome

Frau PD Dr. Rachel Würstlein  
rachel.wuerstlein@med.uni-muenchen.de  
Herr PD Dr. med. Johannes Ettl  
johannes.ettl@tum.de

### Multiples Myelom

Herr Prof. Dr. Ch. Straka  
christian.straka@muenchen-klinik.de

### Psycho-Onkologie

Frau Dr. F. Mumm  
friederike.mumm@med.uni-muenchen.de

### Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

Frau Prof. Dr. C. Rieger  
christina.rieger@med.uni-muenchen.de

### Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Herr Prof. Dr. R. M. Huber  
pneumologie@med.uni-muenchen.de

### Urogenitale Tumoren

Herr PD Dr. R. Tauber  
robert.tauber@tum.de

### AG Komplementärmedizin

Frau Prof. Dr. S. Combs  
stephanie.combs@mri.tum.de

### AG Körperliche Aktivität in der Onkologie

Herr Prof. Dr. S. Theurich  
sebastian.theurich@med.uni-muenchen.de

### AG Geschlechtersensible Onkologie

Frau Dr. K. Heinrich  
kathrin.heinrich@med.uni-muenchen.de



# Aktuelle Therapiestandards bei der CLL

Dr. med. Till Seiler, Onkologie, Hämatologie und Palliativmedizin, Klinikum Garmisch-Partenkirchen

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämie des Erwachsenen und tritt üblicherweise im höheren Lebensalter auf. Oft handelt es sich um einen Zufallsbefund, im Anfangsstadium verursacht die Erkrankung keine Symptome. Allerdings kommt es regelmäßig, oft langsam über viele Jahre, zu einer Progression, die eine Therapie nötig macht. Der individuelle Verlauf ist dabei hoch variabel. Zur Prognoseabschätzung sind viele klinische und molekulare Prognoseparameter etabliert. Zu den wichtigsten zählen der IgHV-Mutationsstatus, sowie zytogenetische Aberrationen und der Mutationsstatus von p53. Hier sind insbesondere ein komplexer Karyotyp und der Nachweis einer 17p-Deletion oder p53-Mutation mit schlechter Prognose assoziiert. Diese Parameter sollten zur prognostischen Abschätzung und als prädiktive Marker zur differenziellen Therapieeinleitung bestimmt werden.

## Watch and wait

Watch and wait bleibt Standard bei asymptomatischen Patienten. Therapiestandard bei asymptomatischen PatientInnen ist *watch and wait*, das heißt, regelmäßige, der Klinik und Verlaufsdynamik

angepasste Kontrollen. Eine Schnittbildgebung oder invasive Diagnostik ist in dieser Situation nicht indiziert. Immer wieder haben Studien den Stellenwert einer frühzeitigen Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie bei asymptomatischen PatientInnen überprüft und konnten keinen Überlebensvorteil zeigen. So lag es nahe, diesen Standard auch in der Ära der zielgerichteten Therapie herauszufordern.

Die CLL12-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) untersuchte den Stellenwert einer zielgerichteten Therapie bei asymptomatischen, therapienaiven PatientInnen im Stadium Binet A. Nach einer Risikostratifizierung wurden HochrisikopatientInnen verblindet zwischen der Einnahme von Ibrutinib oder Placebo randomisiert. Die Therapie mit Ibrutinib konnte jedoch keinen Überlebensvorteil für frühzeitig behandelte PatientInnen demonstrieren, so dass der bisherige Standard *watch and wait* bestehen bleibt. Eine große Stärke der Studie ist, dass die konsequente Dokumentation unerwünschter Ereignisse in beiden Therapiearmen erfolgte. Die Rate an unerwünschten Ereignissen war vergleichbar, im Placeboarm dominierten Infektionen und Basalzellkarzinome. Diese Dokumentation unterstreicht den Stellenwert einer konsequenten supportiven Therapie, auch bei unbehandelten PatientInnen [6].

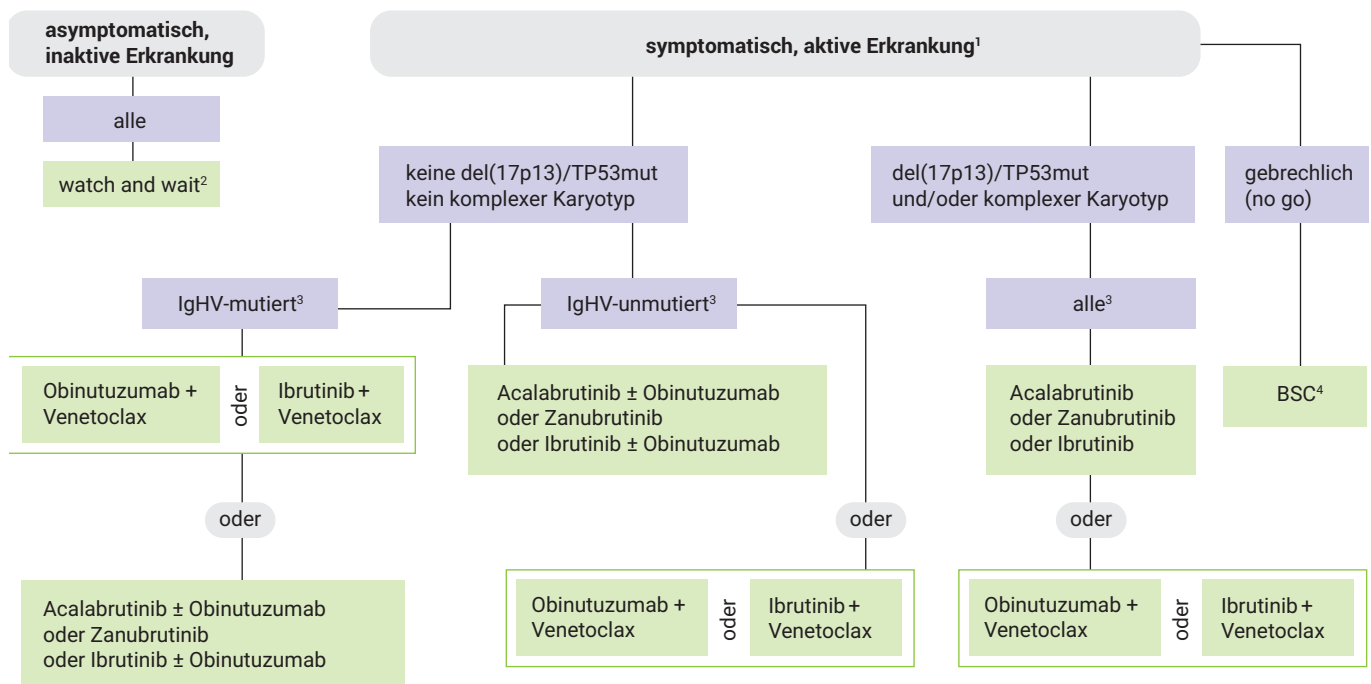


Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL. Adaptiert nach [11]. ■ palliativer Therapieansatz; 1 aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL; 2 *watch and wait* – abwartendes Verhalten; 3 Die Reihung der nachfolgenden Therapien stellt eine Möglichkeit dar. Aufgrund der derzeitigen Datenlage ist sie nicht verbindlich. Das individuelle Komorbiditätsprofil, Adhärenzaspekte, Applikationsaufwand beziehungsweise Logistik der therapeutischen Intervention und die PatientInnen-Präferenz für die finale Therapiefestlegung sollten berücksichtigt werden. 4 BSC – beste supportive Behandlung (best supportive care).

# Chronische Lymphatische Leukämie

## Erstlinientherapie

Im Gegensatz zu asymptomatischen PatientInnen besteht bei solchen mit Symptomen, bei PatientInnen mit signifikanten Zytopenien im Stadium Binet C, bei rascher Progression oder bei Auftreten autoimmuner Zytopenien eine Indikation zur Behandlung. Über Jahrzehnte hinweg war eine Chemotherapie, im weiteren Verlauf eine Chemoimmuntherapie unter Hinzunahme der Anti-CD20-Antikörper Rituximab und Obinutuzumab, Therapiestandard. Das bessere biologische Verständnis der Erkrankung führte zur Entwicklung zielgerichteter Therapieoptionen, die mittlerweile die Chemoimmuntherapie als therapeutischen Standard abgelöst haben. Oral verfügbare Kinase-Inhibitoren, die gegen die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) oder gegen B-cell lymphoma-2 (BCL-2) gerichtet sind, sind mittlerweile als BTK-Inhibitoren beziehungsweise BCL-2-Inhibitoren in die Therapielandschaft der CLL in Primärtherapie und im Rezidiv eingeführt.

Die Auswahl der Behandlung richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten, nach eventuellen Begleiterkrankungen sowie dem individuellen Patientenwunsch und dem individuellen Risikoprofil. Von entscheidender Bedeutung ist vor Beginn der Therapie daher die zytogenetische Untersuchung zum Nachweis eines komplexen Karyotyps oder einer Deletion 17p, sowie die molekulargenetische Diagnostik zum Nachweis oder Ausschluss einer p53-Mutation und zur Bestimmung des IgHV-Mutationsstatus. Während letzterer im Krankheitsverlauf bestehen bleibt, kann es durch klonale Evolution zum Auftreten neuer Aberrationen kommen, weswegen Karyotyp, del(17p) und p53-Mutationsstatus direkt vor Therapiebeginn und auch im Falle eines therapiepflichtigen Rezidivs erneut untersucht werden sollten (Abb. 1).

Die CLL14-Studie der DCLLSG untersuchte die Kombination von Obinutuzumab und Venetoclax bei bisher unbehandelten PatientInnen mit Komorbidität randomisiert gegen den damaligen Therapiestandard Obinutuzumab und Chlorambucil. Die Venetoclax/Obinutuzumab-Kombination zeigte einen signifikanten Vorteil hinsichtlich Ansprechrate, MRD-Negativität und progressionsfreiem Überleben (PFS). Die Therapie war in dem Kollektiv mit im Wesentlichen älteren und komorbiden PatientInnen gut verträglich [4]. Auch bei HochrisikopatientInnen mit del(17p), p53-Mutation oder mutiertem IgHV zeigte sich dieser Vorteil gegenüber Obinutuzumab/Chlorambucil. Allerdings liefen PatientInnen mit diesen Risikomerkmale auch unter Obinutuzumab/Venetoclax signifikant schlechter als PatientInnen ohne hohes Risiko und rezidierten deutlich rascher.

Diese Befunde konnten auch in der vierarmigen CLL13-Studie der DCLLSG, einer Studie zur Primärtherapie fitter PatientInnen, im Wesentlichen bestätigt werden [3]. Somit kann die Obinutuzumab/Venetoclax-haltige Therapie bei PatientInnen mit den genannten Markern nur eingeschränkt empfohlen werden. Ein großer Vorteil besteht darin, dass die Therapie mit Obinutuzumab und Venetoclax zeitlich begrenzt ist. Derzeit sind Studien geplant, die den Stellenwert einer Reexposition mit Venetoclax im Rezidiv untersuchen werden.

Eine Therapiealternative zum Einsatz des BCL-2-Inhibitors Venetoclax sind BTK-Inhibitoren. Am meisten Erfahrung liegt mit dem

Erstgenerations-BTK-Hemmer Ibrutinib vor, der in einer großen randomisierten Studie einen signifikanten PFS-Vorteil gegenüber der Chemoimmuntherapie mit Rituximab und Bendamustin zeigte [13]. Unter der Therapie mit Ibrutinib kann es gehäuft zu kardialen Nebenwirkungen, insbesondere Vorhofflimmern und Vorhofflattern, sowie arteriellem Hypertonus kommen. Diese Nebenwirkungen treten bei den Zweitgenerations BTK-Inhibitoren Acalabrutinib und Zanubrutinib signifikant seltener auf. Beide Präparate zeigten eine signifikant bessere Wirkung und Verträglichkeit gegenüber der Chemoimmuntherapie in der Primärtherapie [10, 8]. In beiden Studien zeigte sich bei den mit dem BTK-Inhibitor behandelten PatientInnen allenfalls marginale Unterschiede zwischen IgHV-mutierten und IgHV-unmutierten PatientInnen, so dass insbesondere IgHV-unmutierte PatientInnen eher mit einem Zweitgenerations-BTK-Inhibitor behandelt werden sollten.

Im Gegensatz zur Therapie mit Venetoclax ist die Behandlung mit BTK-Inhibitoren in aller Regel zeitlich unbegrenzt. Als zeitlich begrenzte Behandlung kann eine Kombinationstherapie mit Ibrutinib und Venetoclax angeboten werden. Die für die Zulassung maßgebliche Studie schloss jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand ein [12]. Über alle Risikogruppen zeigten sich in dieser Phase-II-Studie sehr gute Ergebnisse. Auf Grund der kardiozirkulatorischen Nebenwirkungen und des höheren Blutungsrisiko unter Ibrutinib sollten allerdings nur geeignete PatientInnen mit dieser Kombination therapiert werden. PatientInnen mit den Hochrisikomerkmale del(17p) und/oder p53-Mutation sollten eher unbefristet mit einem BTK-Inhibitor behandelt werden.

## Therapie im Rezidiv

Auch in der Rezidivsituation gilt, dass nur therapiebedürftige PatientInnen behandelt werden sollten. Bei einem Rezidiv nach einer Chemoimmuntherapie stehen sowohl der BCL-2-Inhibitor Venetoclax als auch die BTK-Inhibitoren zur Verfügung (Abb. 2).

Venetoclax wird im Rezidiv für die Dauer von 2 Jahren in Kombination mit Rituximab verwendet. Diese Therapie zeigte in der Murano-Studie [5] gegenüber der Chemoimmuntherapie mit Rituximab und Bendamustin einen signifikanten Vorteil hinsichtlich PFS und Gesamtüberleben (OS). Vorläufige Daten legen nahe, dass auch eine Reexposition im erneuten Rezidiv möglich ist. Die Deutsche CLL-Studiengruppe plant, dies strukturiert weiter zu untersuchen.

Auch im Rezidiv zeigen die Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren Zanubrutinib und Acalabrutinib eine ausgezeichnete Wirksamkeit. In einer randomisierten Studie mit rezidierten HochrisikopatientInnen war Acalabrutinib gegenüber der Therapie mit Ibrutinib bezüglich des PFS gleichwertig, wodurch der primäre Endpunkt dieser Studie erreicht wurde. Zu beachten ist, dass in diese Studie nur PatientInnen mit Nachweis einer del(17p) oder del(11q) aufgenommen wurden. Über 80% der PatientInnen war IgHV-unmutiert. Im Head-to-head-Vergleich zeigte Acalabrutinib signifikant seltener kardiale Nebenwirkungen [2].

Ebenfalls im direkten Vergleich mit Ibrutinib wurde Zanubrutinib im Rezidiv untersucht [1]. Im Gegensatz zur Studie mit Acalabrutinib waren die Einschlusskriterien breiter. Zanubrutinib zeigte höhere Ansprechraten und nach einer medianen Nachbeobachtungszeit



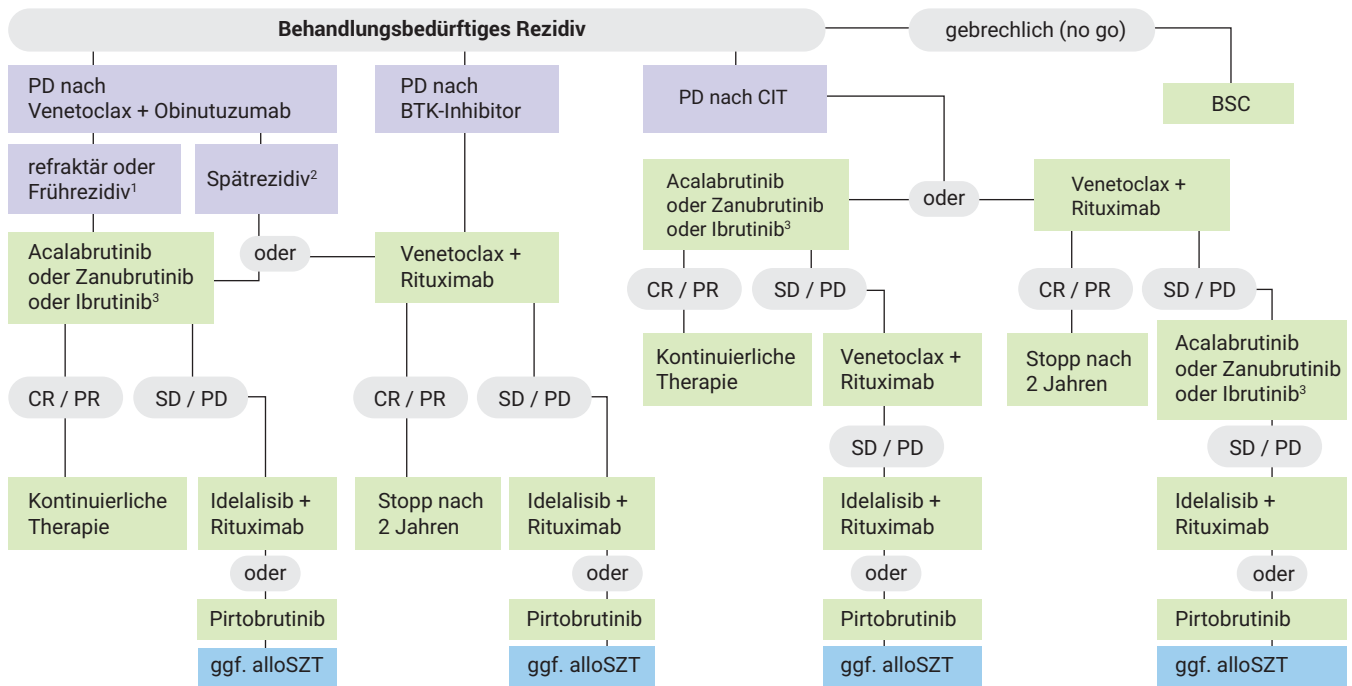


Abbildung 2: Therapiealgorithmus bei rezidivierender oder refraktärer CLL. Adaptiert nach [11]. ■ palliativer Therapieansatz; ■ kurativer Therapieansatz; *alloSZT* allogene Stammzelltransplantation; *BSC* Best Supportive Care; *CR* Komplettremission; *PD* Progress; *PR* partielle Remission; *SD* stabile Erkrankung. 1 Frührezidiv Remissionsdauer unter 2 bis 3 Jahren; bei Progress oder Frührezidiv sollte eine Richter-Transformation mittels PET-CT und Lymphknoten-Histologie ausgeschlossen werden. 2 Spätrezidiv Remissionsdauer länger als 3 Jahre; 3 Bei Kontraindikation bzw. Nicht-Verfügbarkeit von Acalabrutinib oder Zanubrutinib stellt Ibrutinib weiterhin eine Therapieoption unter Beachtung von erhöhten kardialen Nebenwirkungen dar.

von 29,6 Monaten einen signifikanten Vorteil im PFS (HR 0,65; p=0,002). Interessanterweise zeigte sich dieser Vorteil insbesondere bei HochrisikopatientInnen mit Nachweis einer del(17p) oder p53-Mutation. Ähnlich wie Acalabrutinib waren unter Zanubrutinib weniger unerwünschte kardiale Ereignisse beobachtet worden als unter Ibrutinib. Die Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren Zanubrutinib und Acalabrutinib sollten daher bevorzugt eingesetzt werden.

### Zukünftige Therapieoptionen

Die CLL ist eine indolente Erkrankung, die typischerweise im höheren Lebensalter auftritt. Zwar ist eine Kuration trotz der enormen Fortschritte in aller Regel nicht möglich. Dennoch sind die dargestellten Therapieoptionen für viele PatientInnen häufig ausreichend, um eine langfristige Erkrankungskontrolle erreichen zu können. Umso wichtiger ist eine konsequente supportive Therapie, weiterhin die konsequente Tumorstherapie insbesondere beim Dermatologen, aber auch die Infektionsprophylaxe durch Impfungen. Leider kommt es bei ausgewählten PatientInnen dennoch zu sequenziellen Therapieversagen nach Durchlaufen sowohl einer BTK- als auch einer BCL-2-Inhibitorbehandlung. Viele Resistenzmechanismen wurden mittlerweile molekular charakterisiert. Dies führte zur Entwicklung weiterer, allerdings derzeit noch nicht zugelassener Therapiemöglichkeiten. Der Drittgenerations BTK-Inhibitor Pirtobrutinib beispielsweise bindet nichtkovalent an BTK. In der BRUIN-Studie zeigte sich bei BTK-Inhibitor-vorbehandelten PatientInnen eine hohe Wirksamkeit [7].

Auch im Bereich der Immuntherapie werden sich zukünftig neue Therapieoptionen eröffnen. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat kürzlich das erste CAR-T-Zell-Produkt zugelassen. Lisocabtagen maraleucel ist gegen CD19 gerichtet und zeigte in der Studie Transcend 004 bei PatientInnen nach 2 Vortherapien

und Versagen eines BCL-2-Inhibitors hohe Wirksamkeit [9]. Mit bispezifischen Antikörpern und sogenannten BTK-Degradern sind derzeit weitere innovative Konzepte in vielversprechender Vorbereitung.

#### Literaturverzeichnis

1. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. (2023) Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 388(4):319-332
2. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. (2021) Acabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 39(31):3441-3452
3. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. (2023) First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 388(19):1739-1754
4. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. (2019) Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 380(23):2225-2236
5. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, et al. (2020) Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol* 38(34):4042-4054
6. Langerbeins P, Zhang C, Robrecht S, et al. (2022) The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 139(2):177-187
7. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. (2023) Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 389(1):33-44
8. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. (2020) Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 395(10232):1278-1291
9. Siddiqi T, Maloney DG, Kenderian SS, et al. (2023) Lisocabtagen maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 study. *Lancet* 402(10402):641-654
10. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. (2022) Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23(8):1031-1043
11. Wendtner C-M, Al-Sawaf O, Binder M, et al. (2024) Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@guideline/html/index.html>. Abgerufen am 18.11.2024
12. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, et al. (2021) Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study. *J Clin Oncol* 39(34):3853-3865
13. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. (2018) Ibrutinib Regimens versus Chemotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 379(26):2517-2528

# Bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien in der Lymphomtherapie



Prof. Dr. med. Alexander Höllein, Innere Medizin III, Rotkreuzklinikum München

Ein Kennzeichen von Krebsentstehung und Tumorwachstum ist die Fähigkeit der Tumorzellen der körpereigenen Immunantwort zu entkommen. Seit Jahrzehnten wird die Hoffnung auf Heilung fortgeschrittener Krebserkrankungen durch neuartige Immuntherapien gespeist. 2002 stellten Maher et al. das erste funktionsfähige chimäre Antigenrezeptor-Konstrukt (CAR-Konstrukt) vor [13]. Ein Jahr später beschrieben Brentjens et al. das erste gegen B-Zellen gerichtete CAR-Konstrukt [2]. 2010 schließlich folgte die Veröffentlichung der ersten klinischen Studienergebnisse zur CAR-T-Zelltherapie gegen CD19-besetzte Zellen [3]. Zeitgleich wurde die Entwicklung bispezifischer Antikörper vorangetrieben, die Immunzellen und Tumorzellen adapterartig miteinander verbinden und so die Tumorbekämpfung einleiten. 2015 hat die US-amerikanische Zulassungsbehörde mit Blinatumomab den ersten B-Zell-spezifischen BiTE-Antikörper zugelassen, 2017 folgte die erste Zulassung der CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel, ebenfalls zunächst in den USA. Im folgenden Beitrag geht es um die Methodik beider Ansätze sowie aktuelle Zulassungen und vielversprechende Studienergebnisse für Lymphom-PatientInnen.

## CAR-T-Zellen sind auf ein bestimmtes Antigen „scharfgestellt“

Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) stellen eine moderne Gen-Immuntherapie dar. Dem Patienten oder der Patientin werden zunächst körpereigene T-Zellen entnommen. Mittels viraler Transduktion wird diesen Zellen ein chimäres Antigenrezeptor-Konstrukt (CAR) eingeschleust. Die so modifizierten, also gegen ein bestimmtes Antigen gerichteten T-Zellen werden schließlich in vitro expandiert und dem Patienten anschließend verabreicht (Abb. 1). Im Körper des Patienten erkennen die modifizierten T-Zellen ihr Antigen auf malignen Zellen. Die Bindung beziehungsweise die resultierende Aktivierung der T-Zellen führt zum Untergang der Tumorzellen.

Das CAR-Konstrukt ist eine Chimäre aus mehreren Bestandteilen der natürlichen Immunantwort: Immunglobulin/Antikörper, T-Zellrezeptor, ko-stimulatorische Moleküle. Die spezifische variable Bindungsregion eines Immunglobulins auf der T-Zelloberfläche führt zur Erkennung eines Tumorantigens, etwa CD19 auf Lymphomzellen. Intrazellulär sorgen die Bestandteile des T-Zellrezeptors und ko-stimulatorischer Domänen für eine Aktivierung der modifizierten T-Zellen (Abb. 2, Seite 8). Die CAR-T-Zellantwort ist damit unabhängig von antigenpräsentierenden Zellen und kann prinzipiell

gegen alle Oberflächenantigene und damit auch gegen unterschiedliche Tumoren gerichtet sein.

Für Lymphom-PatientInnen sind in Deutschland aktuell vier kommerzielle CAR-T-Zellprodukte verfügbar (Tab. 1, Seite 8). Die Herstellung des finalen Produkts erfolgt durch Gentransfer des CARs in den Laboren der jeweiligen Firmen. Die wirksamen modifizierten T-Zellen werden am Therapiezentrum nach einer Lympho-depletierenden Chemotherapie appliziert (Abb. 1).

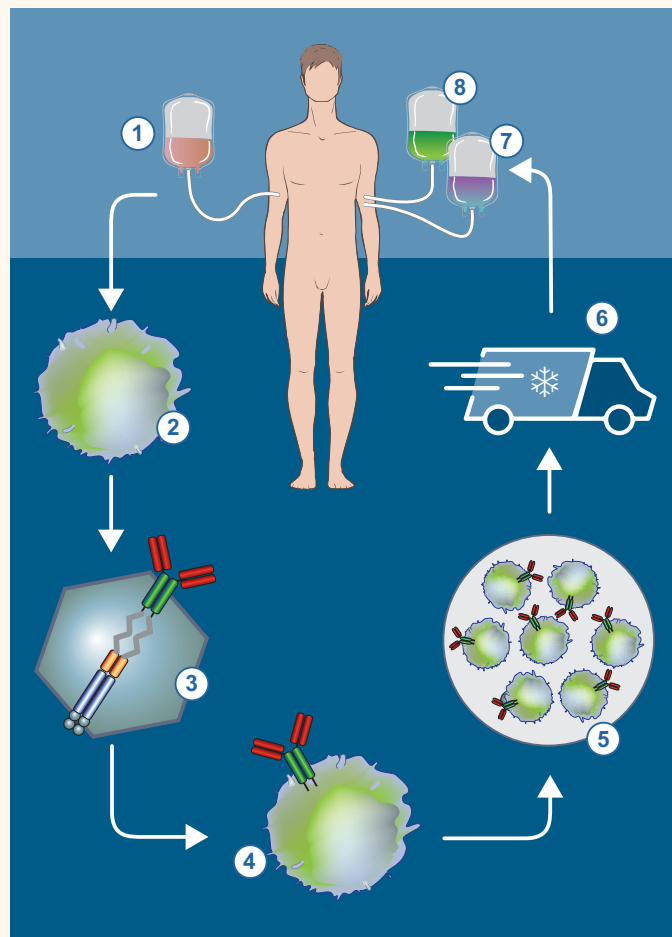


Abbildung 1: Ablauf einer CAR-T-Zelltherapie. 1 Dem Patienten werden über einen peripheren Zugang körpereigene Blutzellen entnommen. 2 Aus diesem Leukozytenapheresat werden T-Zellen aufgereinigt und aktiviert. 3 In die aktivierten T-Zellen wird durch einen viralen Vektor das CAR-Konstrukt eingeschleust. Die entstandenen CAR-T-Zellen 4 werden expandiert 5 und in tiefgefrorenem Zustand zurück ans Therapiezentrum verbracht 6. Nach einer vorbereitenden Chemotherapie zur Lymphodepletion 7 werden die aufgetauten CAR-T-Zellen als Infusion 8 zurückgegeben.

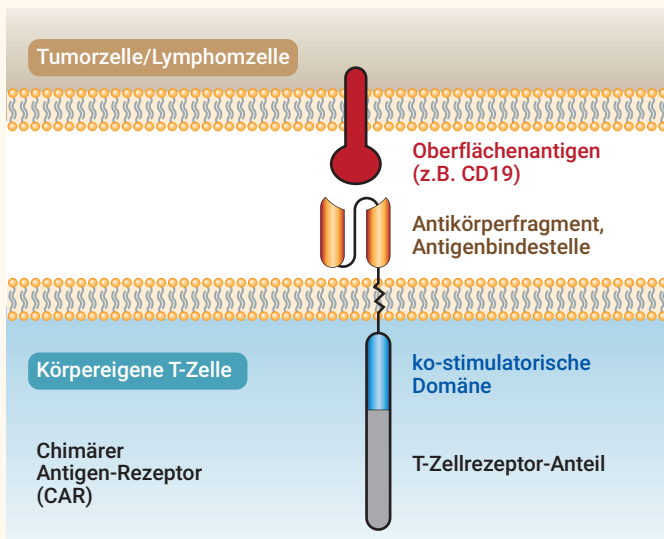


Abbildung 2. Chimärer Antigenrezeptor (CAR). Das CAR-Konstrukt ist eine Chimäre aus B-Zellrezeptor (Antigenbindestelle) an der Zelloberfläche, ko-stimulatorischen Molekülen und einem T-Zellrezeptor auf der intrazellulären Seite. Die Bindung eines Oberflächenantigens auf der Tumorzelle ist damit unabhängig von antigenpräsentierenden Zellen und führt über den kombinierten Aufbau aus T-Zellrezeptor und ko-stimulatorischen Anteilen direkt zur Aktivierung der T-Zelle. Die aktivierte CAR-T-Zelle vermittelt den Zelltod der Zielzelle.

## Bispezifische Antikörper verbinden wie ein Adapter Tumor- und Effektorzellen

Mittlerweile existieren verschiedene Formen bispezifischer Antikörper. Sie alle verfolgen das Ziel, Immunzellen und Tumorzellen in räumliche Nähe zueinander zu bringen und so eine zelluläre Immunantwort auszulösen.

Als Bispecific T-Cell engagers oder kurz BiTE werden Moleküle bezeichnet, die nicht aus einem kompletten Antikörper, sondern im Wesentlichen aus zwei unterschiedlichen Antigenbindestellen bestehen. Damit sind diese kleinen Antikörper sehr gewebeängig, haben aber auch eine kurze Halbwertszeit (Abb. 3 A). Vollständige, also mit Schwer- und Leichtketten ausgestattete bispezifische Antikörper, weisen bei ähnlichem Wirkmechanismus eine höhere Halbwertszeit auf. Je nach Ausbildung des Fc-Fragments sind sie in der Lage, noch weitere körpereigene Immunzellen zu rekrutieren (Abb. 3 B-D). In Deutschland sind aktuell drei verschiedene bispezifische Antikörper für Lymphom-PatientInnen verfügbar (Tab. 2).

## Wirkmechanismus und spezifisches Nebenwirkungsprofil

Die neuartigen Immuntherapien führen durch lokalisierte Aktivierung der zellulären Immunantwort zum gezielten Untergang der Tumorzellen. Dies erfolgt direkt durch Zytokin-Ausschüttung (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-1-beta, IL-2, IL-6) in unmittelbarer Tumorumgebung oder über die Rekrutierung weiterer Immunzellen (Makrophagen, dendritische Zellen). Der immunvermittelte Wirkmechanismus bedingt bisher nicht bekannte oder sehr seltene Nebenwirkungen. Mit hoher Inzidenz (je nach Indikation und Produkt 50%-90%) tritt ein sogenanntes Zytokin-Freisetzungs-Syndrom (cytokine release syndrome, CRS) auf. Betroffene PatientInnen lei-

Tabelle 1: In Deutschland kommerziell verfügbare CAR-T-Zellprodukte und deren Zulassungsstatus. *B-ALL* B-Zell Akute lymphatische Leukämie, *DLBCL* Diffus großzelliges B-Zelllymphom, *FL* Follikuläres Lymphom, *PMBCL* Primär mediastinales großzelliges B-Zelllymphom, *HGBCL* Hochmalignes B-Zell-Lymphom, *MCL* Mantelzell-Lymphom, *BTkI* Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor.

CAR	Indikation
<b>Tisa-cel</b> Tisagenlecleucel (Kymriah®)	<b>B-ALL</b> nach allogener Transplantation, oder ab 3. Linie, Lebensalter ≤25 Jahre <b>DLBCL</b> , ab 3. Linie, follikuläres Lymphom (FL) ab 3. Linie
<b>Axi-cel</b> Axicabtagen ciloleucel (Yescarta®)	<b>DLBCL/HGBCL</b> , 2. Linie (Frührezidiv, <12 Monate) <b>DLBCL, PMBCL</b> ab 3. Linie <b>FL</b> ab 4. Linie
<b>Liso-cel</b> Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)	<b>DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B</b> , 2. Linie (Frührezidiv, <12 Monate) <b>DLBCL, PMBCL, FL3B</b> ab 3. Linie
<b>Brexu-cel</b> Brexucabtagen autoleucel (Tecartus®)	<b>Mantelzelllymphom</b> , ab 3. Linie (inklusive BTkI) <b>B-ALL</b> , >25 Jahre

den unter infektiösen Beschwerden bis hin zu fulminanten sepsisähnlichen Krankheitsbildern mit intensivpflichtiger Hypotonie oder Hypoxämie. Schwere Krankheitszustände ereignen sich mit einer Häufigkeit von etwa 10%-30%. Darüber hinaus kann ein immunzellvermitteltes Neurotoxizitätssyndrom (immune cell associated neurotoxicity syndrome, ICANS) auftreten. Die entsprechenden Symptome reichen von verwaschener Artikulation und Konzentrationsschwierigkeiten bis hin zu Status epilepticus und Koma.

Beiden Krankheitsbildern liegt die überschießende Immunreaktion zugrunde, beim CRS kommt es zur aseptischen generalisierten Inflammation, beim ICANS verursachen vermutlich ZNS-gängige Zytokine eine Entzündungsreaktion. Für beide Komplikationen werden inzwischen standardisierte Graduierungssysteme angewendet [11]. Sowohl CRS als auch ICANS sind zeitlich limitiert, sie treten in der Regel zu Beginn der Therapie auf und erfordern eine engmaschige Überwachung betroffener PatientInnen. Die Therapie ist multifaktoriell und mittlerweile standardisiert und leitlinienbasiert. Die Indikation zur Applikation von hochdosierten Steroiden und des IL-6-Antikörpers Tocilizumab erfolgt angepasst an die Graduierung des Krankheitsbildes [19, 4].

Tabelle 2: In Deutschland verfügbare bispezifische Antikörper für Lymphom-PatientInnen und deren Zulassungsstatus. *DLBCL* Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom.

Bispezifischer Antikörper	Indikation/Zulassung
<b>Mosunetuzumab</b> (Lunsumio®)	<b>Follikuläres Lymphom</b> ab dritter Linie
<b>Epcoritamab</b> (Tepkinly®)	<b>DLBCL</b> ab dritter Linie
<b>Glofitamab</b> (Columvi®)	<b>DLBCL</b> ab dritter Linie

# Lymphomtherapie

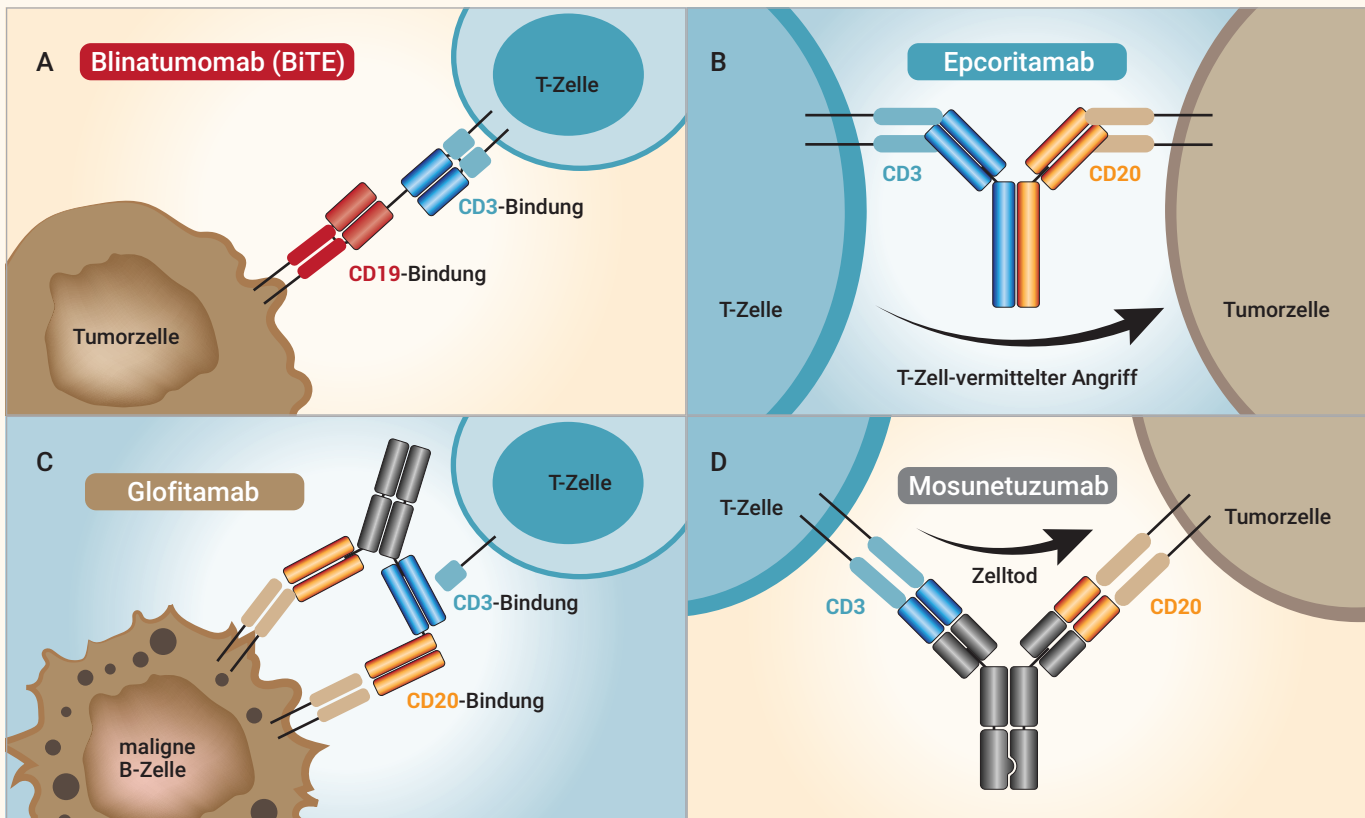


Abbildung 3. Bispezifische Antikörper und BiTE. A) Ein BiTE-Molekül (meist auch als BiTE-Antikörper bezeichnet) besteht aus zwei variablen Antigenbindungsregionen eines Antikörpers, die über einen Linker verbunden sind. BiTE-Antikörper sind also vergleichsweise kleine Moleküle, welche die direkte Verbindung zwischen Tumorzellen (etwa CD19 auf ALL-/Lymphomzellen) und körpereigenen T-Zellen (CD3-besetzt) vermitteln. Die Bindung eines BiTE führt direkt zur Aktivierung der T-Zelle und damit zum Untergang der Tumorzelle. Ein bei B-ALL zugelassenes BiTE ist Blinatumomab. B) Epcoritamab ist ein vollständiger Antikörper mit einer CD3- und einer CD20-Bindestelle. Die Wirkungsweise der vollständigen Antikörper ist ähnlich wie die der BiTEs, sie weisen jedoch eine deutlich höhere Halbwertszeit auf. Epcoritamab ist zugelassen zur Therapie des rezidierten aggressiven Lymphoms. C) Glofitamab ist ebenfalls ein vollständiger bispezifischer Antikörper, verfügt jedoch über 2 CD20-Bindestellen. Die Zulassung beschränkt sich aktuell auf rezidierte aggressive Lymphome. D) Mosunetuzumab ist ein gegen CD3 und CD20 gerichteter bispezifischer Antikörper und für die Therapie des follikulären Lymphoms zugelassen.

## Ausgewählte Zulassungsstudien

### Einsatz von CAR-T-Zellen in der Zweitlinientherapie hochmaligner Lymphome

Die erste Zulassung von CAR-T-Zellen in Europa erfolgte 2018 für PatientInnen mit einem aggressiven Lymphom ab der dritten Therapielinie. Als Erstlinientherapie erhalten Betroffene in aller Regel eine kurative anthrazyklinhaltige Immunchemotherapie (beispielsweise R-CHOP, R-CHOEP, Pola-R-CHP), eventuell gefolgt von einer Strahlentherapie. Je nach Risikofaktoren und Alter werden mit diesem Vorgehen ungefähr 70% der PatientInnen geheilt.

Für geeignete PatientInnen mit einem Rezidiv der Grunderkrankung hatte sich seit Jahrzehnten die Hochdosistherapie, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation als Therapiekonzept etabliert [16]. 2022 wurden die Daten aus drei Studien veröffentlicht, welche eine CAR-T-Zelltherapie im ersten Rezidiv mit diesem bisherigen Standard randomisiert verglichen.

- Die ZUMA-7-Studie verwendete bei 180 PatientInnen Axicabtagen Ciloleucel (Axi-cel) im Vergleich mit 179 StandardtherapiepatientInnen und erreichte mit einem signifikant verbesserten ereignisfreien Überleben von 8,3 gegenüber 2,0 Monaten den primären Endpunkt. Nach 24 Monaten lag die ereignisfreie Überlebensrate bei 41% versus 16%: HR 0,40;  $p < 0,001$  [12].

- In der TRANSFORM-Studie wurde bei einem ähnlichen PatientInnenkollektiv Lisocabtagen Maraleucel (Liso-cel) eingesetzt und führte bei 92 PatientInnen zu einem verbesserten medianen ereignisfreien Überleben von 10,1 versus 2,3 Monaten: HR 0,35;  $p < 0,0001$  [9].
- Eine dritte Studie (BELINDA) mit einem ähnlichen PatientInnenkollektiv war möglicherweise aufgrund des CAR-T-Produkts und des Studiendesigns negativ geblieben [1].

Axicabtagene Ciloleucel und Lisocabtagene Maraleucel sind nun für geeignete PatientInnen mit Frührezidiv (<12 Monate) eines hochmalignen Lymphoms in der Zweitlinientherapie zugelassen.

### Epcoritamab und Glofitamab ab der dritten Therapielinie bei hochmalignen Lymphomen

Für PatientInnen mit einem rezidierten hochmalignen Lymphom sind ab der dritten Therapielinie zwei bispezifische Antikörper zugelassen. In der Studie Epcore NHL-1 wurden insgesamt 157, zum Teil schwer vorbehandelte PatientInnen mit einem hochmalignen Lymphom eingeschlossen und in einem sogenannten step-up Dosing mit Epcoritamab subkutan behandelt. Interessanterweise waren fast 40% der PatientInnen bereits mit einem CAR-T-Zellprodukt vorbehandelt. Bei einem insgesamt guten Verträglichkeitsprofil konnte eine hohe Wirksamkeit gezeigt werden: Die Gesamtansprechrate betrug 63%, die Rate kompletter Remissionen 39% [20].

Glofitamab wurde bei einem ähnlichen PatientInnenkollektiv (n=155) getestet und führte ebenfalls zu hoher Wirksamkeit: Die Gesamtansprechrate betrug 52%, die Rate kompletter Remissionen 39%. Auch hier waren bereits 33% der PatientInnen mit CAR-T-Zellen vorbehandelt [7].

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils – berichtet wird über das Auftreten von CRS und ICANS – wird die Aufdosierung zum Teil unter stationären Bedingungen empfohlen. Im Verlauf kann die Verabreichung von Epcoritamab ambulant im wöchentlichen, zweiwöchentlichen und später vierwöchentlichen Abstand erfolgen, Glofitamab wird im Verlauf alle drei Wochen appliziert.

## Neue Studienergebnisse und Ausblick

Neben der Zulassung auf Basis der Wirksamkeit stellt sich die Frage nach der Verträglichkeit der CAR-T-Zelltherapie im Vergleich zur Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Bei der Jahrestagung der American Society of Hematology 2023 (ASH 2023) wurde in einer Subgruppenanalyse der ZUMA-7-Studie die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Axi-cel auch bei älteren Patienten belegt [10]. Auch die Autoren der PILOT-Studie widmeten sich explizit PatientInnen, die aufgrund von Alter oder Vorerkrankungen (Lungenfunktion, Herzfunktion, Nierenfunktion) nicht für eine Hochdosistherapie qualifizierten und konnten hier eine hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Liso-cel berichten [17].

Ob es einen Stellenwert der CAR-T-Zelltherapie bereits in der ersten Therapielinie gibt, untersuchte die ZUMA-12-Studie. Hier wurde ein Höchststrisiko-PatientInnenkollektiv definiert und im Rahmen einer Therapieeskalation in der Erstlinie mit Axi-cel behandelt. PatientInnen mit genetisch definiertem Höchststrisiko (double oder triple hit Lymphome, MYC, BCL2, BCL6-Translokation) oder IPI  $\geq 3$  erhielten zunächst zwei Zyklen einer konventionellen Anthrazyklin-basierten Immunchemotherapie. PatientInnen, die im Anschluss noch eine PET-positive Resterkrankung aufwiesen (Deauville 4 oder 5), wurden mit Axi-cel behandelt. Die AutorInnen stellten bei insgesamt 37 PatientInnen eine hohe Gesamtansprechrate von 92% (82% komplette Remissionen) fest. PatientInnen mit kompletter Remission zeigten eine progressionsfreie 3-Jahres-Überlebensrate von 73,0% und eine 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 81,1% [6]. Die Daten sind sicherlich beachtenswert; ob dieses Therapieprinzip allerdings Einzug in den klinischen Alltag halten wird, muss in zukünftigen Studien geklärt werden.

In der Abwägung des Einsatzes von CAR-T-Zellen oder bispezifischen Antikörpern stellt sich wiederholt die Frage nach der Therapiesequenz. In den beiden genannten Zulassungsstudien der bispezifischen Antikörper Glofitamab und Epcoritamab war ein Teil der PatientInnen bereits mit CAR-T-Zellen vortherapiert. Die Bicar-Studie widmete sich nun gezielt der Wirksamkeit von Glofitamab nach CAR-T-Zelltherapie. Es wurden 63 LymphompatientInnen untersucht, die Axi-cel, Brexu-cel, Tisa-cel oder ein Studien-CAR-T-Produkt erhalten hatten und anschließend einen Progress zeigten. Die Therapie mit Glofitamab führte in diesem Kollektiv zu einer beachtenswerten Gesamtansprechrate von 65% und einer CR-Rate von 35% [18].

Auch beim follikulären Lymphom sind CAR-T-Zellen und bispezifische Antikörper ab der dritten Therapielinie zugelassen (Tab. 1 und 2). Subgruppen könnten von einer früheren Therapie profitieren. In der Studie TRANSCEND FL wurden Hochrisiko-FL-PatientInnen mit Liso-cel in der Zweitlinie behandelt. Für PatientInnen mit follikulärem Lymphom stellt das frühe Rezidiv innerhalb von 24 Monaten nach konventioneller Immunchemotherapie (POD24) einen Risikomarker dar. PatientInnen mit POD24 haben ein hohes Risiko, früh an der sonst indolent verlaufenden Erkrankung zu versterben [5]. Im Rahmen der Studie TRANSCEND FL konnten nun in der Zweitlinienkohorte 23 PatientInnen mit frühem Rezidiv (POD24) mit Liso-cel behandelt werden. Die AutorInnen berichteten über eine Gesamtansprech- und CR-Rate von 96% [14].

Zur Frage, ob geeignete PatientInnen mit follikulärem Lymphom auch von einer frühen Therapie mit bispezifischen Antikörpern profitieren könnten, wurden beim ASH 2023 zwei Studien vorgestellt. 43 PatientInnen mit hoher Tumormasse wurden mit Mosunetuzumab behandelt, darunter 40% mit Lymphombulke, 25% mit Grad-3A-Erkrankung und 25% mit einem FLIPI-Score  $> 3$ . Die AutorInnen präsentierten Gesamtansprechraten von 96% und komplette Remissionsraten von 81% [8]. Die Kombination von Mosunetuzumab und Lenalidomid in der Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms zeigte ebenfalls gute Ergebnisse. Die Gesamtansprechrate betrug 88,9%, die CR-Rate 81,5% [15].

Beide Studien sind klein, mit niedrigen PatientInnenzahlen und kurzer Nachbeobachtungszeit, sodass zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Überlebensdaten präsentiert wurden.

---

## Fazit

- **CAR-T-Zelltherapie und bispezifische Antikörper haben inzwischen einen festen Stellenwert bei der Behandlung von PatientInnen mit Lymphomen.**
  - **CAR-T-Zelltherapie und bispezifische Antikörper sind auch im Vergleich zur Hochdosistherapie gut verträglich und haben kein absolutes Alterslimit.**
  - **Neuartige immunvermittelte Nebenwirkungen erfordern allerdings die engmaschige Überwachung der PatientInnen und die Möglichkeit der Behandlung an einem spezialisierten Zentrum. Eine gute Vernetzung von niedergelassenen Hausärzten und Hämato-Onkologen sowie hämatologischen Zentren ist daher dringend notwendig.**
  - **Bei hochmalignen Lymphomen ist die CAR-T-Zelltherapie für ausgewählte PatientInnen in die Zweitlinientherapie vorgerückt.**
  - **Für Hochrisiko-Patientenkollektive wird der Stellenwert der Immuntherapien auch in früheren Linien geprüft.**
-

## Literatur

1. Bishop MR, et al. (2022) Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 386(7):629-639
2. Brentjens RJ, et al. (2003) Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. *Nat Med* 9(3):279-286
3. Brentjens RJ, et al. (2013) CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 5(177):177ra38
4. Bücklein, VL et al. (2020) CAR-T Zellen: Management von Nebenwirkungen. *Onkopedia*. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen>
5. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2516-2522. doi:10.1200/JCO.2014.59.7534
6. Chavez JC, et al. (2023) 894 3-Year Analysis of ZUMA-12: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) As First-Line Therapy in Patients with High-Risk Large B-Cell Lymphoma (LBCL) ASH 2023, #894
7. Dickinson MJ, et al. (2022) Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 387(24):2220-2231
8. Falchi L, et al. (2023) 604 Subcutaneous (SC) Mosunetuzumab (mosun) As First-Line Therapy for Patients (pts) with High Tumor-Burden Follicular Lymphoma (FL): First Results of a Multicenter Phase 2 Study. ASH 2023, #604
9. Kamdar M, et al. (2022) Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 399(10343): 2294-2308
10. Kersten MJ, et al. (2023) 1761 Improved Overall Survival with Axicabtagene Ciloleucel Vs Standard of Care in Second-Line Large B-Cell Lymphoma Among the Elderly: A Subgroup Analysis of ZUMA-7. ASH 2023 #1761
11. Lee DW, et al. (2019) ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 25(4):625-638
12. Locke FL, et al. (2022) Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 386(7):640-654
13. Maher J, et al. (2002) Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta /CD28 receptor. *Nat Biotechnol* 20(1):70-75
14. Morschhauser F, et al. (2023) 602 TRANSCEND FL: Phase 2 Study Primary Analysis of Lisocabtagene Maraleucel as Second-Line Therapy in Patients with High-Risk Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. ASH 2023 #602
15. Morschhauser F, et al. (2023) 605 Preliminary Findings of a Phase Ib/II Trial Indicate Manageable Safety and Promising Efficacy for Mosunetuzumab in Combination with Lenalidomide (M+Len) in Previously Untreated (1L) Follicular Lymphoma (FL). ASH 2023, #605
16. Philip T, et al. (1995) Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 333(23):1540-1545
17. Seghal AR, et al. (2023) 105 Lisocabtagene Maraleucel as Second-Line Therapy for R/R Large B-Cell Lymphoma in Patients Not Intended for Hematopoietic Stem Cell Transplant: Final Analysis of the Phase 2 PILOT Study. ASH 2023, #105
18. Sesques P, et al. (2023) 893 Glofitamab Monotherapy in Patients with Non-Hodgkin B-Cell Lymphoma after Failing CAR T-Cell Infusion: Primary Analysis of the Bicar Study, a Phase II Lysa Study. ASH 2023, #893
19. Shimabukuro-Vornhagen A, et al. (2018) Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* 6(1):56
20. Thieblemont C, et al. (2023) Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* 41(12):2238-2247



# Maligne Hauttumoren

PD Dr. med. Oana-Diana Persa,  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum rechts der Isar

**D**ie Inzidenz maligner Hauttumoren nimmt stetig zu. Dies betrifft sowohl epitheliale Tumoren wie das Basalzellkarzinom und das Plattenepithelkarzinom als auch das maligne Melanom und das Merkelzellkarzinom. Insbesondere die zunehmende Inzidenz des malignen Melanoms wird in Zukunft das Gesundheitssystem belasten. Die aktuellen Daten des bayerischen Krebsregisters zeigen, dass das maligne Melanom die fünfthäufigste Neoplasie sowohl bei Männern als auch bei Frauen darstellt [5]. Epitheliale Hauttumoren werden aktuell trotz der Häufigkeit nicht im bayerischen Krebsregister erfasst. Garbe et al. haben in einer Auswertung von Daten aus Krebsregistern für 2030 eine Zunahme der Inzidenz des malignen Melanoms auf 44–46 pro 100 000 Männer und 38–40 pro 100 000 Frauen prognostiziert [6].

Erfreulicherweise hat sich das Melanom-spezifische Überleben von PatientInnen mit einem fortgeschrittenen malignen Melanom verbessert. Studien aus Schweden konnten zeigen, dass das Melanom-spezifische Überleben in dem Zeitraum 2011–2020 verglichen mit der Zeitspanne 1990–2000 deutlich verlängert war. Ein wesentlicher Grund hierfür ist die Entwicklung neuer Systemtherapien beim malignen Melanom seit 2011 [16], die im Folgenden näher beleuchtet werden.

## Systemtherapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms

Für Patientinnen mit einem fortgeschrittenen malignen Melanom stehen zwei wichtige Klassen von Medikamenten zur Verfügung: die zielgerichtet wirkenden BRAF- und MEK-Inhibitoren einerseits sowie die Immuncheckpoint-Inhibitoren. Für PatientInnen mit einem fortgeschrittenen BRAFV600E- oder BRAFV600K-mutierten malignen Melanom sind aktuell folgende Kombinationen von BRAF/MEK Inhibitoren zugelassen:

- Vemurafenib/Cobimetinib,
- Dabrafenib/Trametinib
- Encorafenib/Binimetinib.

Für die Therapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms sind die Inhibitoren folgender Checkpoints zugelassen:

- PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab),
- Lag-3 (Relatlimab),
- CTLA-4 (Ipilimumab).

Die PD-1-Inhibitoren können auch in Kombination mit Lag-3- oder CTLA-4-Inhibitoren gegeben werden. Eine weitere Therapiemög-

Tabelle 1. Zugelassene Therapien für das fortgeschrittene maligne Melanom.

<b>Ipilimumab</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fortgeschrittenes malignes Melanom ab einem Alter &gt;12</li> <li>3mg/kg Körpergewicht alle 4 Wochen für 4 Zyklen</li> </ul>
<b>Pembrolizumab</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fortgeschrittenes malignes Melanom ab einem Alter &gt;12</li> <li>200 mg alle 3 Wochen, 400 mg alle 6 Wochen</li> </ul>
<b>Nivolumab</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fortgeschrittenes malignes Melanom ab einem Alter &gt;12</li> <li>240 mg alle 2 Wochen, 480 mg alle 4 Wochen</li> </ul>
<b>Nivolumab + Ipilimumab</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fortgeschrittenes malignes Melanom ab einem Alter &gt;12</li> <li>Nivolumab 1mg/kg Körpergewicht und Ipilimumab 3mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen für 4 Zyklen gefolgt von Nivolumab Monotherapie</li> </ul>
<b>Nivolumab + Relatlimab</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fortgeschrittenes malignes Melanom</li> <li>Tumorzell-PD-L1-Expression &lt; 1% ab einem Alter &gt; 12</li> <li>Nivolumab 480 mg Relatlimab 160 mg alle 4 Wochen</li> </ul>
<b>Dabrafenib + Trametinib</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erwachsene Patienten mit einem nicht-resezierbaren oder metastasierten malignen Melanom mit einer BRAFV600 Mutation</li> <li>Dabrafenib 150 mg 2 x täglich, Trametinib 2 mg 1 x täglich</li> </ul>
<b>Encorafenib Binimetinib</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erwachsene Patienten mit einem nicht-resezierbaren oder metastasierten malignen Melanom mit einer BRAFV600 Mutation</li> <li>Encorafenib 450 mg 1 x täglich, Binimetinib 45 mg 2 x täglich</li> </ul>
<b>Vemurafenib + Cobimetinib</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erwachsene Patienten mit einem nicht-resezierbaren oder metastasierten malignen Melanom mit einer BRAFV600 Mutation</li> <li>Vemurafenib 960 mg 2 x täglich, Cotelllic 60 mg 1 x täglich 21 Tage gefolgt von einer 7-tägigen Pause</li> </ul>
<b>Talimogen-Laherparepvec</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen-, oder andere viszerale Beteiligung</li> <li>Je nach Größe der Läsion zwischen 0,1 ml und 4 ml. Zweite Dosis 3 Wochen nach erster Dosis, weitere Gaben alle 2 Wochen</li> </ul>
<b>Dacarbazin</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Metastasiertes malignes Melanom</li> <li>200-250 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag über 5 Tage alle 3 Wochen, 850 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle 3 Wochen</li> </ul>

lichkeit beim malignen Melanom ist die intraläsionale Applikation von Talimogen-Laherparepvec, ein rekombinantes, modifiziertes Herpes-simplex-Virus vom Typ 1 mit onkolytischer Wirkung. Diese Therapie ist aktuell nur bis zum Stadium M1a zugelassen und wird im Zeitalter der Immuncheckpoint-Inhibitoren und der BRAF-MEK-Inhibitoren eher selten angewandt. Auch eine Chemotherapie mit Dacarbazin ist beim malignen Melanom zugelassen, spielt jedoch aufgrund der geringen Effektivität eine geringe Rolle im Alltag. Weitere Informationen zu den genannten Therapieoptionen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

## Erstlinientherapie: zunächst zielgerichtet oder immunonkologisch?

In Anbetracht der Vielzahl zugelassener Therapien beim malignen Melanom stellt sich die Frage, wie PatientInnen mit einem BRAFV600-mutierten Melanom in der ersten Linie behandelt werden sollten. Die DREAMseq-Studie hat PatientInnen mit einem fortgeschrittenen BRAFV600-mutierten Melanom randomisiert in:

- 1 Erstlinientherapie mit Ipilimumab plus Nivolumab und Umstellung auf eine zielgerichtete Therapie bei Progress und
- 2 Erstlinientherapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren sowie Umstellung auf eine Immuntherapie bei Progress.

Hier konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben unter der Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab im Vergleich zur Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren signifikant verlängert war. Die Ursache für diesen Unterschied ist am ehesten die deutlich längere Dauer des Ansprechens unter Immuntherapie. Darüber hinaus war die Effektivität der Immuntherapie nach zuvor erfolgter zielgerichteter Therapie deutlich geringer als die Zweitlinientherapie mit der zielgerichteten Therapie [4].

Im Rahmen dieser Studie ist schließlich eine kleine Subgruppe von PatientInnen mit einem fortgeschrittenen malignen Melanom aufgefallen, die einen schnellen Progress unter der Immuntherapie erlitten und noch vor Einleiten einer zielgerichteten Therapie verstarben. Es ist wahrscheinlich, dass ein Teil dieser PatientInnen eine primäre Resistenz gegen eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren hatte und daher eher mit der zielgerichteten Therapie in der Erstlinie hätte behandelt werden sollen. Leider existieren zur Zeit keine zuverlässigen Biomarker, die eine primäre Resistenz gegen die Immuntherapie voraussagen können.

Ein weiterer interessanter Therapieansatz wurde im Rahmen der dreiarmligen Secombit-Studie untersucht [3]:

- 1 Erstlinientherapie mit Ipilimumab plus Nivolumab und Umstellung auf eine zielgerichtete Therapie nach Progress,
- 2 Erstlinientherapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor sowie Umstellung auf Immuntherapie bei Progress,
- 3 Erstlinientherapie mit einem BRAF- und MEK- Inhibitor über 8 Wochen, anschließend Umstellung auf eine Immuntherapie unabhängig vom Ansprechen.

Ähnlich wie in der DREAMseq Studie konnte hier gezeigt werden, dass die PatientInnen im zweiten Arm das kürzeste progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben hatten. Der Unterschied hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben zwischen den Gruppen 1 und 3 war statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass es – insbesondere bei PatientInnen mit einer hohen Tumorlast und einem schnellen Fortschreiten der Erkrankung – möglich ist, eine Erstlinientherapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren einzuleiten, um ein schnelles Ansprechen und eine schnelle Linderung der Symptome zu erreichen. Diese Strategie ist der Erstlinientherapie mit Ipilimumab und Nivolumab jedoch nicht überlegen. Auch bei PatientInnen mit einem hohen LDH und hoher Tumorlast konnte keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens in Gruppe 3 verglichen mit Gruppe 1 gezeigt werden [3].

## Adjuvante Therapie beim malignen Melanom

In den letzten Jahren ist es zur Zulassung mehrerer adjuvanter Therapieschemata beim Melanom gekommen. Auch hier kommen Immuncheckpoint-Inhibitoren sowie BRAF- und MEK-Inhibitoren zum Einsatz (Tab. 2). Randomisierte Studien zur Effektivität der beiden Therapiestrategien in der Adjuvanz gibt es aktuell nicht.

# Maligne Hauttumoren

Tabelle 2. Zugelassene adjuvante Therapien für das maligne Melanom, stadienbezogen.

	IIB	IIC	III	IV (R0-reseziert)
<b>Pembrolizumab</b>	■	■	■	
<b>Nivolumab</b>			■	■
<b>Nivolumab + Ipilimumab</b>				
<b>Dabrafenib + Trametinib</b> (bei Nachweis einer BRAFV600-Mutation)			■	

Retrospektive Auswertungen konnten zeigen, dass PatientInnen mit einem BRAFV600-mutierten Melanom ein längeres rezidivfreies Überleben unter der zielgerichteten Therapie im Vergleich zur Immuntherapie haben [3]. Hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass die zielgerichtete Therapie in der Adjuvanz nur im Stadium III zugelassen ist, während die Immuncheckpoint-Inhibitoren auch im R0 resezierten Stadium IV zugelassen sind (Tab. 2). Weiterhin kann bei einem retrospektiven Studiendesign ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden [10]. Eine weitere retrospektive Studie zur adjuvanten Therapie konnte hinsichtlich des Gesamtüberlebens keinen signifikanten Unterschied zwischen PatientInnen mit einer adjuvanten zielgerichteten Therapie und einer adjuvanten Immuntherapie zeigen [14].

Vor kurzem wurde die Effektivität einer adjuvanten Therapie mit PD-1-Inhibitoren im Stadium IIB und IIC untersucht. Diese Studie ist besonders wichtig, da PatientInnen im Stadium IIB und IIC eine schlechtere Prognose als solche im Stadium IIIA haben. Hier konnte eine deutliche Verlängerung des rezidivfreien Überlebens gezeigt werden [11]. Grad-3/4-Nebenwirkungen traten bei 17% der PatientInnen im Pembrolizumab-Arm und bei 5% im Placeboarm auf. Die rezidivfreie 24-Monats-Überlebensrate betrug 88,1% im Pembrolizumab-Arm und 82,1% im Placebo-Arm. Die Therapie mit Pembrolizumab ist aktuell die einzig zugelassene beim Melanom im Stadium IIB und IIC [11].

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass sowohl die zielgerichtete Therapie als auch die Immuntherapie das rezidivfreie Überleben in der Adjuvanz deutlich verlängern [14]. Daten zur möglichen Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die adjuvante Therapie existieren aktuell nicht.

## Neoadjuvante Therapie beim malignen Melanom

Ein weiterer interessanter Ansatz ist die neoadjuvante Therapie des operablen malignen Melanoms. Die Rationale einer neoadjuvanten Immuntherapie beim Melanom besteht darin, dass die vor Resektion noch vorhandenen Tumorantigene eine verstärkte antitumorale Immunantwort generieren können. Unter der neoadjuvanten Therapie ist außerdem eine Verkleinerung des Tumolvolumens mit entsprechend reduzierter operativer Morbidität möglich. Ein Nachteil der neoadjuvanten Therapie ist die Möglichkeit, dass der Tumor unter der Therapie progredient wird und nicht mehr operabel ist.

Randomisierte Studien haben unterschiedliche neoadjuvante Therapieansätze untersucht. In der Studie OpACIN-neo wurden folgende Therapieansätze geprüft:

- A** Ipilimumab (3 mg/kg Körpergewicht) plus Nivolumab (1 mg/kg Körpergewicht),
- B** Ipilimumab (1 mg/kg Körpergewicht) plus Nivolumab (3 mg/kg Körpergewicht) und
- C** die sequenzielle Gabe von Ipilimumab (3 mg/kg Körpergewicht) und Nivolumab (3 mg/kg Körpergewicht).

Hierbei zeigte sich das beste pathologische Ansprechen in Arm A mit 80%, gefolgt von Arm B mit 77% und 65% in Arm C [13]. Ein weiterer Ansatz für die neoadjuvante Therapie ist die Verabreichung von 2 Gaben Nivolumab 480 mg und Relatlimab 160 mg präoperativ, gefolgt von 10 Gaben postoperativ. Hierbei konnte bei 70% der PatientInnen ein pathologisches Ansprechen erreicht werden [1].

Auch die neoadjuvante Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren zeigt vielversprechende Ergebnisse. Das Gesamtüberleben von PatientInnen, die über 8 Wochen eine neoadjuvante Therapie mit Dabrafenib und Trametinib, gefolgt von Operation und Adjuvanz über 44 Wochen erhielten, war deutlich länger als bei PatientInnen, die nach der Operation eine adjuvante Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren erhielten [2].

Auch die neoadjuvante Therapie mit Pembrolizumab war der adjuvanten Therapie überlegen. In einer randomisierten Studie erhielten PatientInnen mit einem operablen Melanom im Stadium III oder IV entweder eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über 18 Zyklen oder 3 Zyklen neoadjuvant, gefolgt von 15 Zyklen postoperativ. Das ereignisfreie Überleben war deutlich verlängert im neoadjuvanten Arm verglichen mit dem adjuvanten Arm [12].

Zusammengefasst zeigt der neoadjuvante Therapieansatz vielversprechende Ergebnisse. Leider ist aktuell kein Therapieschema für die Neoadjuvanz beim malignen Melanom zugelassen.

## Faktoren, die das Ansprechen auf eine Systemtherapie beeinflussen

Die Komedikation von PatientInnen mit einem fortgeschrittenen Melanom hat einen wesentlichen Einfluss auf das Ansprechen unter der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Vorangegangene Studien konnten einen negativen Effekt der gleichzeitigen Gabe von Antibiotika und dem Start der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren zeigen [8]. Der Grund für diesen Effekt ist der wesentliche Einfluss des Darmmikrobioms auf das Therapieansprechen unter Immuncheckpoint-Inhibitoren. Insbesondere eine geringe Diversität des Darmmikrobioms wurde in Verbindung mit dem Versagen einer Immuntherapie gebracht [7]. Basierend auf diesen Daten wurde angenommen, dass die Gabe von Probiotika wie Bifidobakterien oder Laktobazillen einen günstigen Effekt auf das Therapieansprechen unter Immuncheckpoint-Inhibitoren haben kann. Überraschenderweise zeigten retrospektive Studien sowie Experimente im Mausmodell genau das Gegenteil. Das Gesamtüberleben von PatientInnen, die gleichzeitig unter der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren Probiotika einnahmen, war deutlich verkürzt im Vergleich zu PatientInnen ohne Probiotikaeinnahme. Interessanterweise konnte eine faserreiche Ernährung das Ansprechen auf die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren fördern [15].

Die gleichzeitige Gabe von Antihistaminika und Immuncheckpoint-Inhibitoren hat offenbar einen günstigen Effekt auf das Therapieansprechen. In Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass in der Tumor-Mikroumgebung vermehrt Histamin freigesetzt wird, das zur T-Zell-Dysfunktion führt. Hintergrund ist die mit der Histaminfreisetzung einhergehende Aktivierung des Histaminrezeptors H1 auf Makrophagen, die wiederum die vermehrte Expression des Checkpoint-Proteins VISTA auf Makrophagen zur Folge hat, dessen Bindung an zytotoxische T-Zellen letztlich deren Inaktivierung bewirkt. Trotz PD-1-Inhibition kann damit eine immunsuppressive Tumormikroumgebung gefördert werden.

Passend zur tumorfördernden Rolle von Histamin in der Tumormikroumgebung konnte diese Studie zeigen, dass PatientInnen, die vor Einleitung der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren unter allergischen Symptomen litten, schlechter auf diese Medikamente ansprechen [9].

Zusammengefasst ist vor Einleitung einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren das Überprüfen der Komedikation wichtig. Insbesondere die Indikation für eine Antibiose sollte vor Einleiten der Immuntherapie streng gestellt werden.

## Fazit für die Praxis

- Die Erstlinientherapie mit Ipilimumab und Nivolumab ist der aktuelle Standard beim fortgeschrittenen malignen Melanom.
- Die adjuvante Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren und auch die zielgerichtete Therapie führen zu einer deutlichen Verlängerung des rezidivfreien Überlebens bei PatientInnen mit einem malignen Melanom.
- Die neoadjuvante Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist dem adjuvanten Therapieansatz überlegen.
- Die Gabe von Probiotika und Antibiotika vor Einleitung einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren sollte, wenn möglich, vermieden werden.
- Die gleichzeitige Gabe von Antihistaminika und Immuncheckpoint-Inhibitoren fördert das Therapieansprechen beim fortgeschrittenen malignen Melanom.

## Literatur

1. Amaria RN, et al. (2022) Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma [published correction appears in Nature 2023 Mar;615(7953):E23]. Nature 611(7934):155-160
2. Amaria RN, et al. (2018) Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 19(2):181-193
3. Ascierto PA, et al. Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated BRAF-Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial. J Clin Oncol 41(2):212-221
4. Atkins MB, et al. (2023) Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. J Clin Oncol 41(2):186-197
5. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (2023) Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters. Krebs in Bayern in den Jahren 2015 bis 2019. [https://www.lgl.bayern.de/suche/index.htm?q=Jahresbericht/#?h=aFbHL08B5\\_VgPIqi8v5t](https://www.lgl.bayern.de/suche/index.htm?q=Jahresbericht/#?h=aFbHL08B5_VgPIqi8v5t)
6. Garbe C, et al. (2019) Time trends in incidence and mortality of cutaneous melanoma in Germany. J Eur Acad Dermatol Venereol 33(7):1272-1280
7. Gopalakrishnan V, et al. (2018) Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science 359(6371):97-103
8. Kostine M, et al. (2021) Baseline co-medications may alter the anti-tumoural effect of checkpoint inhibitors as well as the risk of immune-related adverse events. Eur J Cancer 157:474-484
9. Li H, et al. (2022) The allergy mediator histamine confers resistance to immunotherapy in cancer patients via activation of the macrophage histamine receptor H1. Cancer Cell 40(1):36-52.e9
10. Lodde GC, et al. (2023) Adjuvant treatment and outcome of stage III melanoma patients: Results of a multicenter real-world German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG) study. Eur J Cancer 191:112957
11. Luke JJ, et al. (2022) Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 399(10336):1718-1729
12. Patel SP, et al. (2023) Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 388(9):813-823
13. Rozeman EA, et al. (2021) Survival and biomarker analyses from the OpACIN-neo and OpACIN neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma. Nat Med 27(2):256-263
14. Schumann K, et al. (2023) Real-world outcomes using PD-1 antibodies and BRAF + MEK inhibitors for adjuvant melanoma treatment from 39 skin cancer centers in Germany, Austria and Switzerland. J Eur Acad Dermatol Venereol 37(5):894-906
15. Spencer CN, et al. (2021) Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. Science 374(6575):1632-1640
16. Vikström S, et al. (2023) Increasing melanoma incidence and survival trend shifts with improved melanoma-specific survival between 1990 and 2020 in Sweden. Br J Dermatol 189(6):702-709

## Impressum

**TZM/CCCM-News**  
ISSN: 1437-8019,  
©2024 by Tumorzentrum München  
und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

**Redaktion**  
Ludger Wahlers (verantwortlich), Günter Löffelmann, Tina Schreck (CvD), Anschrift wie Verlag

**Anzeigen**  
Katharina Kabisch (Fon: 089-820 737-0;  
K.Kabisch@Lukon.de); Anschrift wie Verlag

**Herausgeber**  
Geschäftsführender Vorstand des Tumorzentrum München, c/o Geschäftsstelle des Tumorzentrum München, Pettenkofersstraße 8 a, 80336 München, Fon: 089-44005-2238, Fax: 089-44005-4787; tzmuenchen@med.uni-muenchen.de <https://www.ccc-muenchen.de/tumorzentrum>

## Vorsitzender

Prof. Dr. med. V. Heinemann,  
Direktor Krebszentrum CCC<sup>LMU</sup>,  
LMU Klinikum der Universität München

**1. stellvertretender Vorsitzender**  
Prof. Dr. med. H. Algül, Direktor CCC<sup>TUM</sup>,  
TUM Universitätsklinikum,  
Klinikum rechts der Isar

**2. stellvertretende Vorsitzende**  
Prof. Dr. med. S. E. Combs, Direktorin der  
Radioonkologie und Strahlentherapie am  
TUM Universitätsklinikum, Klinikum rechts  
der Isar

**Sekretär**  
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt,  
Direktor der Medizinischen Klinik III,  
LMU Klinikum der Universität München

**Schatzmeister**  
Prof. Dr. med. F. Bassermann,  
Direktor der III. Med. Klinik und Poliklinik,  
Klinikum rechts der Isar der TU München

## Verlag

LUKON Verlagsgesellschaft mbH,  
Landsberger Straße 480 a, 81241 München,  
Fon: 089-820 737-0, Fax: 089-820 737-17,  
E-Mail: TZM-News@Lukon.de,  
[www.Lukon.de](http://www.Lukon.de)

**Layout, Grafik und Illustration**  
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

## Abonnement

Die TZM-News erscheint viermal jährlich zum Einzelpreis von 4,00 €. Der Preis für ein Jahresabonnement beträgt 15,00 €. Die genannten Preise verstehen sich zuzüglich Versandkosten: Inland 3,00 €; Ausland: 12,00 €. Die Bezugsdauer beträgt ein Jahr. Der Bezug verlängert sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn das Abonnement nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf des Bezugsjahres schriftlich gekündigt wird. Für Mitglieder des Tumorzentrum München ist der Bezug der TZM/CCCM-News kostenfrei.

## Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrechtsgesetz festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. In der unaufgeforderten Zusendung von Beiträgen und Informationen an den Verlag liegt das jederzeit widerrufliche Einverständnis, die zugesandten Beiträge beziehungsweise Informationen in Datenbanken einzustellen, die vom Verlag oder Dritten geführt werden.

**Druck**  
Flyeralarm, 97080 Würzburg;  
Printed in Germany

**Auflage** 2.000 Exemplare

Prof. Dr. med. David Anz,  
Medizinische Klinik II, Klinikum Starnberg



## Stellenwert der Immuntherapie

## bei gastrointestinalen Tumoren

**N**och vor wenigen Jahren gab es bei gastrointestinalen Tumoren keine Zulassungen für Präparate aus dem Bereich der Immuntherapie. Eine rasante Entwicklung führte dazu, dass heute bei allen Karzinomen des Gastrointestinaltraktes, außer beim Pankreaskarzinom, Zulassungen für Immuncheckpoint-Inhibitoren für definierte Indikationen bestehen (Tab. 1). Die Dynamik und Anzahl der laufenden Studien ist erheblich und eine Übersicht zur gastrointestinalen Immunonkologie stellt derzeit immer nur eine Momentaufnahme dar. Festgehalten werden kann, dass die Immuntherapie durch Immuncheckpoint-Inhibition in den meisten Situationen keinen kurativen Ansatz verfolgt. Ausnahmen hierzu stellen die MSI-H-Karzinome dar, die in relevantem Ausmaß beim Kolonkarzinom vorkommen, und durch Immuncheckpoint-Blockade auch in kurativer Intention behandelt werden können. Vielversprechende Daten liefern derzeit frühe klinische Studien zur individualisierten mRNA-Vakzine beim Pankreaskarzinom und zur CAR-T-Zelltherapie beim Magenkarzinom, auch wenn hier in den nächsten Jahren nicht mit Zulassungen zu rechnen ist.

### Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

#### Adjuvante Therapie

Beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus bestehen derzeit Zulassungen für die adjuvante Therapie der lokal fortgeschrittenen Tumoren und für die palliative Systemtherapie in der metastasierten Situation. In der Studie CheckMate-577 wurde die adjuvante Therapie mit Nivolumab bei PatientInnen evaluiert, die nach Durchführung einer standardmäßigen neoadjuvanten Radiochemotherapie im anschließenden Resektat noch vitales Tumorgewebe aufwiesen [1]. Diese PatientInnen profitierten signifikant von der adjuvanten PD-1-Blockade, das mediane krankheitsfreie Überleben (DFS) lag bei 22 Monaten im experimentellen Arm mit Nivolumab versus 11 Monate mit Placebo. Die adjuvante Gabe von Nivolumab ist in dieser Konstellation zugelassen und aktueller Therapiestandard. Keinen relevanten Nutzen

brachte eine PD-L1-Blockade mit Avelumab als Zusatz zur definitiven Radiochemotherapie, die bei nicht operablen PatientInnen oder hoch sitzenden Tumoren zur Anwendung kommt [2].

#### Palliative Therapie

In der palliativen Therapie des Plattenepithelkarzinoms hängt die Auswahl der Therapie derzeit vom Status der PD-L1-Expression im Tumorgewebe ab. Durch den Tumor Proportional Score (TPS) wird das Verhältnis der PD-L1-positiven Tumorzellen zur Gesamtzahl der Tumorzellen in einem Gesichtsfeld definiert. Der Combined Positivity Score (CPS) wertet auch die PD-L1-Positivität auf Tumorenfiltrierenden Immunzellen und beschreibt somit das Verhältnis der Gesamtzahl aller PD-L1-positiven Zellen zu der Gesamtzahl der Tumorzellen [3].

Bei einem CPS  $\geq 10$  sollte die palliative Standard-Chemotherapie (Cisplatin plus 5-FU) durch die Gabe von Pembrolizumab ergänzt werden. In der Studie KEYNOTE-590 ließ sich dadurch eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 9 auf 13 Monate erreichen [4]. Wenige Monate nach der entsprechenden Zulassung von Pembrolizumab wurde auch Nivolumab zusätzlich zur palliativen Standard-Chemotherapie zugelassen. Es hatte in der Studie CheckMate-648 eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 9 auf 15 Monate bei Patienten mit TPS  $\geq 1\%$  gezeigt [5].

Bei TPS  $\geq 1\%$  kann Nivolumab zudem in Kombination mit Ipilimumab auch ohne Chemotherapie eingesetzt werden. Die Kombination zeigte gegenüber Chemotherapie allein eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 9 auf 14 Monate, allerdings kam es in der reinen Immuntherapiegruppe zu verzögertem radiologischem Ansprechen, so dass diese Therapieoption bei fortgeschrittenem Tumorstadium mit hohem Therapiedruck womöglich zurückhaltender eingesetzt werden sollte. Bei PatientInnen mit niedrigem TPS- und CPS-Score ist Nivolumab weiterhin in der Zweitlinie nach Progress oder Intoleranz der Chemotherapie zugelassen, und zwar auf Grundlage der Studie ATTRACTION-3 [6].

### Adenokarzinom des Ösophagus

#### Neoadjuvante Therapie

Bei lokal fortgeschrittenen Stadien ist beim Adenokarzinom des Ösophagus die perioperative Chemo- oder die rein neoadjuvante Radiochemotherapie etabliert. Mit Spannung erwartet waren hier die Daten der Studie KEYNOTE-585, die im Februar 2024 publiziert wurde und eine Immuntherapie mit Pembrolizumab als Zusatz zur perioperativen Chemotherapie untersuchte. Die Zugabe von Pembrolizumab führte zwar zu höheren pathologischen Vollremissionen, verfehlte aber eine Verlängerung des ereignisfreien Überlebens [7].

#### Adjuvante Therapie

In der adjuvanten Therapie des Adenokarzinoms des Ösophagus gibt es, wie beim Plattenepithelkarzinom, derzeit eine Zulassung für PatientInnen, die im lokal fortgeschrittenen Stadium neoadjuvant nach dem CROSS-Protokoll mit einer Radiochemotherapie behandelt wurden. Hier kann posttherapeutisch bei Vorliegen von noch vitalem Tumorgewebe im Resektat adjuvant mit Nivolumab nachbehandelt und damit das mediane krankheitsfreie Überleben von 11 auf 19 Monate gesteigert werden [1]. Der Vorteil erscheint beim Adenokarzinom etwas geringer als beim Plattenepithelkarzinom.

#### Palliative Therapie

In der palliativen Systemtherapie des Ösophagus-Adenokarzinoms ist bei Vorliegen eines CPS  $\geq 5$  die Zugabe von Nivolumab zu einer Systemtherapie mit einem Platin-Derivat und einem Fluoropyrimidin empfohlen, und zwar auf Grundlage der Studie CheckMate-649 [7].

### Magenkarzinom

Aufgrund der ähnlichen Tumorbilologie und der engen anatomischen Lagebeziehung sind die empfohlenen Therapieschemata von Adenokarzinomen des Ösophagus und Karzinomen des Magens sowie des gastroösophagealen Übergangs weitestgehend kongruent.

#### Neoadjuvante Therapie

Wie auch im Falle der lokal fortgeschrittenen Adenokarzinome des Ösophagus, ist in der Therapie der lokal fortgeschrittenen Magen-

karzinome die perioperative Chemotherapie nach dem FLOT-Schema etabliert. In die Studie KEYNOTE-585 wurden neben PatientInnen mit Ösophaguskarzinomen auch solche mit lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen aufgenommen und der perioperative Zusatznutzen von Pembrolizumab zur Standard-Chemotherapie evaluiert. Der primäre Endpunkt des ereignisfreien Überlebens wurde, wie bereits dargestellt, hierbei nicht erreicht [8].

### Adjuvante Therapie

In der adjuvanten Therapie der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs gibt es, analog zum Adenokarzinom des Ösophagus, derzeit eine Zulassung für die Gabe von Nivolumab für PatientInnen, die neoadjuvant nach dem CROSS-Protokoll behandelt wurden und bei denen posttherapeutisch noch residuelles vitales Tumorgewebe im Resektat nachgewiesen wurde [1].

### Palliative Therapie

Analog zum Adenokarzinom des Ösophagus ist für PatientInnen mit fortgeschrittenem und metastasiertem Adenokarzinom des Magens der Zusatz von Nivolumab zur Standard-Doublette bestehend aus einem Platin-Derivat und einem Fluoropyrimidin ab einem CPS von  $\geq 5$  zugelassen [7].

### Biliäre Karzinome

Nachdem es in der Systemtherapie der fortgeschrittenen biliären Karzinome für längere Zeit keine relevanten Bewegungen gab, gab es zuletzt für das fortgeschrittene und metastasierte Stadium neue immuntherapeutische Zulassungen.

### Palliative Therapie

Nach den Ergebnissen der Studie ABC-02 aus dem Jahr 2010 war die Kombinations-Chemotherapie aus Cisplatin und Gemcitabin die etablierte Erstlinientherapie für PatientInnen mit nichtoperablen oder metastasierten biliären Karzinomen [9]. Hier ergab sich hier im Jahr 2022 im Rahmen der Studie TOPAZ-1 eine praxisrelevante Neuerung: Durch den Zusatz des PD-L1-Inhibitors Durvalumab zu Cisplatin plus Gemcitabin konnte das mediane Gesamtüberleben in der Studienkohorte signifikant von 11,5 auf 12,8 Monate verlängert werden [10]. Die Hinzunahme von Durvalumab zur Chemotherapie als Erstlinie wird bei fortgeschrittenen biliären Karzinomen dementsprechend unabhängig vom PD-L1-Status empfohlen.

Eine weitere EMA-Zulassung ergab sich kürzlich für ein ähnliches Konzept. Die Kombination

von Cisplatin plus Gemcitabin und Pembrolizumab, welche in der Studie KEYNOTE-966 evaluiert wurde, konnte eine ähnliche Verbesserung der Überlebensdaten zeigen wie die Studie TOPAZ-1 und wurde demnach 2023 ebenfalls als Erstlinientherapie zugelassen [11]. Somit stehen für Patienten mit fortgeschrittenen biliären Karzinomen mit Durvalumab und Pembrolizumab zwei Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinienbehandlung zur Verfügung.

### Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

In den letzten Jahren konnte die Therapie des fortgeschrittenen HCC durch eine Reihe neuer Zulassungen verbessert werden. Im fortgeschrittenen Stadium (Stadium C nach der Klassifikation der Barcelona Clinic Liver Cancer Group, BCLC) spielt dabei die Immuntherapie eine entscheidende Rolle. In der Studie IMbrave150 wurde die Kombination aus dem Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab und dem Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab (Atezo/Bev) gegen die damalige Standardtherapie mit Sorafenib getestet [12]. Das mediane Gesamtüberleben konnte durch die Kombinationstherapie signifikant von 13,4 Monaten unter Sorafenib auf 19,2 Monate verlängert werden [13]. 2020 wurde diese Therapie folglich von der EMA als neue Erstlinientherapie für das fortgeschrittene HCC zugelassen.

Neben Atezo/Bev konnte durch die Daten der HIMALAYA-Studie eine weitere Immuntherapie beim fortgeschrittenen HCC zugelassen werden. Hier wurde die Kombination des CTLA-4-Inhibitors Tremelimumab und des PD-L1-Inhibitors Durvalumab versus Sorafenib untersucht und es konnte eine signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 13,8 auf 16,4 Monate erreicht werden [14]. Die entsprechende EMA-Zulassung für die Erstlinie im fortgeschrittenen HCC erfolgte 2023. Im Mai 2024 wurde die Auswertung nach 4 Jahren Beobachtungszeit der Studienkohorte publiziert, hier zeigt sich auch langfristig ein signifikanter Vorteil: Die 4-Jahres-OS-Rate betrug 25% im Immuntherapie-Arm versus 15% unter Sorafenib [15]. Dementsprechend stehen in der Erstlinientherapie der fortgeschrittenen HCC nun zwei äquivalente immunonkologische Therapien zur Verfügung.

### Pankreaskarzinom

Beim Pankreaskarzinom konnten durch Immuncheckpoint-Inhibition bislang keine gesicherten Vorteile gezeigt werden. Allenfalls

im Falle einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) kann diese Therapieoption erwogen werden, dabei handelt es sich aber um seltene Fälle, beim Pankreaskarzinom sind es gerade einmal 1%–2% [16]. Die Datenlage zur Immuncheckpoint-Inhibition ist entsprechend spärlich. Enttäuschende Daten lieferte die Studie KEYNOTE-158, die Pembrolizumab in verschiedenen MSI-H-Tumorentitäten evaluierte. Hier waren 22 PatientInnen mit Pankreaskarzinom eingeschlossen, ein objektives Ansprechen konnte nur bei 18% beobachtet werden, das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 2,1 Monaten [17].

Deutlich bessere Aussichten liefern allerdings zwei neuere unabhängige retrospektive Analysen: In einer Kohorte der Mayo-Klinik wurden 18 MSI-H-PatientInnen in palliativer Intention mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt, dabei kam es in 75% der Fälle zu einem objektiven Ansprechen und bei 20% zu einer kompletten Remission, die mediane Zeit bis zum Progress wurde nicht erreicht, die mediane Dauer des Ansprechens betrug  $>12$  Monate [17]. Eine europäische Gruppe publizierte 2023 eine Kohorte von 31 PatientInnen mit fortgeschrittenen MSI-H-Pankreaskarzinomen, hier kam es unter Checkpoint-Inhibition in 48% der Fälle zu einem objektiven Ansprechen und in 10% zu einer Vollremission. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 27 Monate und das mediane Gesamtüberleben wurde nach 18 Monaten Beobachtungszeit nicht erreicht [18]. Derzeit gibt es in Europa für die Immuncheckpoint-Inhibition beim Pankreaskarzinom keine Zulassung, dennoch spielt die Bestimmung des MSI-Status eine wichtige Rolle, und bei MSI-H sollte eine Immuntherapie erwogen werden.

### Kolonkarzinom

Beim Kolonkarzinom ist der Mikrosatellitenstatus entscheidend: In den frühen Stadien findet sich bei bis zu 20% der PatientInnen eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), während dieser Anteil in der metastasierten Situation nur bei etwa 5% liegt. Beim lokal begrenzten Rektumkarzinom weisen nur 3%–5% aller Tumoren einen MSI-H-Status auf [23]. Während für die Immuntherapie bis heute keinerlei positiven Studiendaten für Kolonkarzinome mit Mikrosatelliten-Stabilität (MSS-Karzinome) existieren, profitieren PatientInnen mit MSI-H-Karzinomen erheblich.

Im metastasierten Stadium besteht bereits seit mehreren Jahren eine Zulassung für Pembrolizumab in allen Therapielinien einschließ-

# Gastrointestinale Tumoren

Tabelle 1: Zugelassene Immuntherapien in der gastrointestinalen Onkologie, Stand Mai 2024

Tumor/ Präparat	Therapieart	Jahr	Studie	Voraussetzungen	Referenz
<b>Plattenepithelkarzinom des Ösophagus</b>					
■ Nivolumab	Adjuvant	2021	CheckMate 577	vorangegangene Chemotherapie nach CROSS	[1]
■ Pembrolizumab	Palliativ 1. Linie	2021	KEYNOTE 590	CPS $\geq$ 10	[4]
■ Nivolumab/Ipilimumab	Palliativ 1. Linie	2022	CheckMate 648	TPS $\geq$ 1%	[5]
■ Nivolumab	Palliativ 2. Linie	2021	ATTRACTION 3		[6]
<b>Adenokarzinom des Ösophagus</b>					
■ Nivolumab	Palliativ	2021	CheckMate 649	CPS $\geq$ 5	[7]
<b>Magenkarzinom</b>					
■ Nivolumab	Adjuvant	2021	CheckMate 577	Neoadjuvant nach CROSS-Schema	[1]
■ Nivolumab	Palliativ	2021	CheckMate 649	CPS $\geq$ 5	[7]
<b>Kolonkarzinom</b>					
■ Pembrolizumab	Systemtherapie	2020	KEYNOTE 177	MSI-H	[19]
■ Nivolumab/Ipilimumab	Systemtherapie, aktuell nur Zulassung in der 2. Linie	2017	CheckMate 142	MSI-H	[20], [21]
<b>Rektumkarzinom</b>					
■ Dostarlimab	Neoadjuvant	2022	NEJM 2022	KEINE Zulassung, off label	[22]
<b>Biliäre Karzinome</b>					
■ Durvalumab	Palliativ	2022	TOPAZ-1	in Kombination mit Cisplatin plus Gemcitabin	[10]
■ Pembrolizumab	Palliativ	2023	KEYNOTE 966	in Kombination mit Cisplatin plus Gemcitabin	[11]
<b>Hepatozelluläres Karzinom</b>					
■ Atezolizumab/Bevacizumab	Palliativ (BCLC C)	2020	IMbrave 150		[12]
■ Tremelimumab/Durvalumab	Palliativ (BCLC C)	2023	HIMALAYA		[14], [15]

lich der Erstlinie. In der Phase-III-Studie KEYNOTE-177 konnte damit eine 5-Jahres-OS-Rate von  $>50\%$  und ein medianes progressionsfreies Überleben von 54 Monaten erzielt werden [19]. Die Phase-II-Studie CheckMate-142 kombinierte bei nicht vorbehandelten PatientInnen mit metastasiertem Kolonkarzinom Nivolumab mit einer reduzierten Dosis von Ipilimumab und erreichte nach 2 Jahren eine überzeugende Gesamtüberlebensrate von 79% und eine PFS-Rate von 74% [21, 20]. Aktuell läuft die Phase-III-Studie CheckMate-8HW, die Nivolumab mit einer initialen Gabe von Ipilimumab (4 Dosen, alle 3 Wochen) kombiniert und in einer ersten Analyse überzeugende Daten lieferte [24].

Da in den frühen Stadien MSI-H-Kolonkarzinome mit einem Anteil von 20% häufig sind, geraten neoadjuvante Therapiekonzepte in den Fokus. In den NICHE-Studien wurden durch präoperative Checkpoint-Inhibition Vollremissionsraten von 60%–80% erzielt [25, 26, 27]. Derzeit (Stand November 2024) rekrutiert die Phase-III-Studie AZUR-II (NCT05855200), die bei PatientInnen mit lokal fortgeschrittenen MSI-H-Tumoren (Stadium II (T4) oder Stadium III) in zwei Armen eine primäre Operation, gefolgt von einer Platin-5-FU-Doublette, mit einer alleinigen präoperativen Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Dostarlimab vergleicht. Eine Zulassung der Immuntherapie im Rahmen der Neoadjuvant ist kurzfristig noch nicht zu erwarten.

Besondere Aufmerksamkeit hat das Konzept der neoadjuvanten Immuntherapie beim Rektumkarzinom erlangt. Hier ist der MSI-H-Status mit 5% zwar selten, aber die negativen Folgen einer Operation beziehungsweise eines multimodalen Therapiekonzepts sind so relevant, dass der Organerhalt weit mehr als beim Kolonkarzinom im Vordergrund steht. Umso bemerkenswerter sind die Daten einer Phase-II-Studie mit Dostarlimab im Rahmen eines neoadjuvanten Konzepts beim MSI-H-Rektumkarzinom: Alle 12 behandelten PatientInnen mit Tumoren  $>T3b$  oder positiven Lymphknoten erreichten eine anhaltende Vollremission und benötigten keine weitere Therapie [22]. Die Ergebnisse haben dazu geführt, dass die DGHO seit 2023 in einer Stellungnahme empfiehlt, den neoadjuvanten Einsatz auch außerhalb der Zulassung im individuellen Fall interdisziplinär zu evaluieren.

## Ausblicke

Die Immuntherapie mittels Immunchekpoint-Inhibition ist bei gastrointestinalen Tumoren mittlerweile als Standardtherapie etabliert. Zahlreiche weitere Studien evaluieren aktuell den Nutzen dieser Substanzen in unterschiedlichen Tumorstadien und Tumorsubtypen sowie im Rahmen von Kombinationstherapien. Darüber hinaus zeigt die Immuntherapie gastrointestinaler Tumoren auch im Bereich der therapeutischen Krebsvakzine und der CAR-T-Zelltherapie Fortschritte.

Größere Aufmerksamkeit erzielt im Vakzinbereich eine Phase-I-Studie der Firma Biontech, die bei PatientInnen mit operablem Pankreaskarzinom nach onkologischer Resektion eine personalisierte, mRNA-basierte Impfung durchführt. Dabei wird das resezierte Tumorgewebe sequenziert und für die Impfung ein individueller mRNA-Cocktail mit den ermittelten Tumorantigenen verwendet. Von den 16 so vakzinierten PatientInnen zeigten 8 ein immunologisches Ansprechen und damit assoziiert eine anhaltende Remission [28].

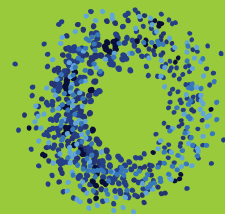
Interessante frühe klinische Daten kommen auch aus dem Bereich der CAR-T-Zelltherapie. Erst kürzlich konnte das Oberflächenprotein Claudin 18.2 als Target beim Magenkarzinom identifiziert werden. Mit Zolbetuximab existiert zudem ein neuer Antikörper, der die Tumorzelle spezifisch erkennt und durch Antikörper-vermittelte Zytotoxizität Apoptose induziert [29]. Jetzt konnte gezeigt werden, dass durch Claudin-18.2-spezifische CAR-T-Zellen bei PatientInnen mit Claudin18.2-positiven Magenkarzinomen in rund der Hälfte der Fälle ein objektives Ansprechen erreicht wird [30].

Auch wenn mRNA-Vakzine und CAR-T-Zelltherapie erst mittelfristig in der Routineversorgung ankommen dürften, zeigen diese Daten, dass die Immuntherapie in der gastrointestinalen Onkologie künftig eine immer größere Rolle spielen wird.

# 27.

# Herrschinger

## Hämato-Onkologie-Symposium



HÄMATOLOGIE  
& ONKOLOGIE  
DR. MAX HUBMANN  
DR. JUTTA NETELER

**Samstag,  
5. April 2025  
8:30 Uhr bis 14:00 Uhr**

Präsenz-Symposium in der Klinik  
Dr. Schindlbeck, 82211 Herrsching am Ammersee



- Morbus Castleman
- Clonal Cytopenia of undetermined significance (CCUS)
- Künstliche Intelligenz in der Onkologie
- Fortgeschrittenes Mammakarzinom
- Hepatozelluläres Karzinom
- Prostatakarzinom

Weitere Informationen und Anmeldung unter  
[www.herrschinger-symposium.de](http://www.herrschinger-symposium.de)

Schirmherrschaft



CCC MÜNCHEN  
COMPREHENSIVE  
CANCER CENTER  
TZM - MÜNCHEN

Veranstalter: LUKON Gesundheitskommunikation, München,  
089-820 737-0, Events@Lukon.de, www.Lukon.de