

## IMMUNOTHERAPIE

## Erste Daten zu bispezifischen Antikörpern

Für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, deren Erkrankung nach mehreren Therapielinien gegenüber den gängigen Regimen refraktär ist, scheinen bispezifische Antikörper eine Option zu sein.

**Heidelberg.** „Die Immuntherapie entwickelt sich gerade rasant beim multiplen Myelom“, sagte Professor Marc-Steffen Raab im Rahmen der Heidelberger Myelomtage, der gerade Professor Hartmut Goldschmidt als Sektionsleiter des Myelomzentrums Heidelberg nachgefolgt ist. Nach wie vor besteht ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen für jene Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach der ersten, zweiten oder gar dritten Therapielinie fortschreitet, insbesondere wenn das Myelom refraktär gegenüber den klassischen Medikamenten ist. Dabei stehen neben den CAR („chimeric antigen receptor“)-T-Zellen bispezifische Antikörper im Zentrum des Interesses. Während bei der CAR-T-Zell-Therapie die T-Zelle ex vivo gentechnisch modifiziert wird und nach Reinfusion gegen die Myelomzelle aktiv ist, zeichnen sich bispezifische Antikörper dadurch aus, dass sie auf der einen Seite einen Marker auf der T-Zelle adressieren, z. B. CD3, und auf der anderen Seite ein tumorspezifisches Antigen; beim Myelom ist dies häufig BCMA („B-cell maturation antigen“). Nach Raab sind beim Myelom Elranatamab und Teclistamab – beides BCMA×CD3-Antikörper – in der Entwicklung am weitesten fortgeschritten.

Elranatamab habe in der Phase-II-Studie MagnetisMM-3 bei Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung zumindest gegen einen Proteasom-inhibitor, eine immunmodulatorische Substanz (ImiD) und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär waren, nach einem medianen Follow-up von 3,71 Monaten zu einer Gesamtansprechrate von 60,6 % geführt. Um die Nebenwirkungen einer starken Immunaktivierung, die durch die bispezifischen Antikörper ausgelöst wird, abzuschwächen, erfolgte eine vorsichtige Aufdosierung in zwei Schritten. Dennoch entwickelten die Patienten Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), allerdings selten höher gradig (Grad > 2). 2 von 94 Patienten entwickelten ein Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS). Respiratorischen Infektionen, unter den klassischen Therapien eher gefürchtet, fielen nach Raab weniger ins Gewicht. Allerdings seien opportunistische Infektionen beobachtet worden. Möglicherweise müsse man hier bei längerer Behandlungszeit polyvalente Immunglobuline substituieren, so Raab.

Teclistamab zeigte in der Phase-I/II-Studie MajesTEC-1 ein ähnlich gutes Gesamtansprechen (63 %) mit einer VGPR („very good partial response“)-Rate von 58,8 %. Dies, so Raab, sei in dieser Situation sehr beeindruckend. So tiefe Remissionen seien mit den klassischen Medikamenten in dieser Größenordnung nicht zu erreichen. (db)

# Impfen und Prophylaxen bei Myelompatienten

Nicht erst die Corona-Pandemie hat gezeigt, wie wichtig Impfen ist, gerade bei immungeschwächten Krebskranken. Impfstatus und der aktuelle Impfkalender sollten auch bei Patientinnen und Patienten mit Myelom beachtet werden.

Von Doris Berger

**Heidelberg.** Die Geschichte der Impfung ist eine Erfolgsgeschichte. Viele der impfpräventablen Infektionskrankheiten würden daher in der Klinik kaum noch gesehen, erklärte Dr. Nicola Giesen vom Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart im Rahmen der Ärztefortbildung der Heidelberger Myelomtage. Die Corona-Pandemie habe aber die Brisanz virusbedingter Infektionen eindrücklich vor Augen geführt. Dabei tragen Tumorpasientinnen und -patienten unter aktiver onkologischer Therapie mit dem höchsten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf, mit hoher krankheitsbedingter Morbidität und Mortalität. Dies, so Giesen, zeigten Daten des Robert-Koch-Instituts vom Mai 2021, wonach das höchste Risiko bei hämatologischer Neoplasie unter aktiver Therapie bestand, also auch beim Myelom.

## Impferfolg bei Tumorerkrankung

Dass Krebskranke erfolgreich geimpft werden können, ergab eine Studie bei Patientinnen und Patienten nach autologer Stammzelltransplantation (SCT). Die Impfung mit einem Herpes-zoster-Totimpfstoff führte bei ihnen zu einer Impfeffektivität von knapp 70 % [Bastidas Q et al. JAMA. 2019;322(2):123-33]. Allerdings, so Giesen, habe die Effektivität bei älteren, gesunden Erwachsenen in den Zulassungsstudien dieses Impfstoffes bei über 90 % gelegen. Impfen bei Krebskranken sei also möglich, die Effektivität könne aber reduziert sein, betonte Giesen.

## Der optimale Impfzeitpunkt

Optimal sei es, Impflücken vor einer aktiven Tumorthherapie zu schließen. Jedoch sei dies in der Praxis nicht im-

## Erstlinientherapie des neudiagnostizierten Myeloms bei Gebrechlichkeit

Auch bei Gebrechlichen mit neudiagnostiziertem Myelom sollte früh ein CD38-Antikörper in die Therapie integriert werden.

**Heidelberg.** Nach wie vor wird in der Erstlinie des neudiagnostizierten multiplen Myeloms (NDMM) differenziert zwischen Personen, die aufgrund ihres biologischen Alters, möglicher Komorbiditäten und auch vom Patientenwunsch her transplantationsfähig sind und jenen, für die eine Transplantation nicht infrage kommt. Nach Priv.-Doz. Dr. Elias Mai, Heidelberg, wird für letztere zunehmend



Krebspatientinnen und -patienten sollten mit ihrer Onkologin, ihrem Onkologen regelmäßig den Impfstatus durchgehen. © ALEXANDER RATHS / STOCK.ADOBE.COM

### Heidelberger Myelomtage

Ärztefortbildung der Sektion Multiples Myelom der Medizinischen Klinik V - für Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie der Universitätsklinikum Heidelberg

mer umsetzbar, da andere Dinge meist im Vordergrund stünden. Der nächste beste Zeitpunkt wäre dann nach Abschluss der antineoplastischen Behandlung. Aber auch das Impfen unter antineoplastischer Therapie sei möglich, insbesondere, wenn etwa wie bei Myelompatientinnen und -patienten eine Erhaltungs-therapie erfolge. Jedoch dürfen nach Giesen dann aus Sicherheitsgründen nur Totimpfstoffe eingesetzt werden und die Betroffenen sollten sich in bestmöglicher Remission befinden.

## Impfstrategien beim Myelom

Beim Impfen von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom muss Giesen zufolge zwischen dem Impfen im Transplantationssetting oder außerhalb eines solchen unterschieden werden. Da nach einer SCT – sowohl nach autologer als auch nach allogener – die Impftiter stark abfallen, benötigten die Betroffenen eine Grundimmunisierung wie ein Neugeborenes, mit mehreren Impfdosen pro Erkrankung, erklärte Giesen. Außerhalb des Transplantationssettings bewege man sich hingegen im Impfkalender der Ständigen Impfkommission (STIKO) im Bereich der Impfungen von Erwachsenen, wo es mehr oder weniger um Auffrischimpfungen gehe oder um Indikationsimpfungen

wie die Grippeimpfung. Empfohlen würden alle Impfungen, die der Impfkalender herbeigebe [Laws HJ et al. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2020;63(5):588-644]. Hinzu komme noch die Impfung gegen COVID-19.

Auch nach der Chemotherapie seien die meisten Antikörpertiter erniedrigt, sodass auch hier Auffrischimpfungen notwendig würden. Anders als nach SCT reiche eine einzelne Impfdosis in der Regel aus, um die verlorene Seroprotektion wieder herzustellen, erläuterte Giesen. Impfungen unter laufender Therapie betreffen vor allem die Indikationsimpfungen oder solche gegen Erkrankungen, die mit speziellen Risiken verbunden sind, etwa Atemwegserkrankungen wie Influenza und COVID-19.

## COVID-19-Impfung

In Bezug auf die COVID-19-Impfung konnte in der CAPTURE-Studie gezeigt werden, dass auch Krebskranke auf die mRNA- und Vektor-Impfstoffe ansprechen [Fendler A et al. Nat Cancer. 2021;2(12):1305-20]. Wie Giesen erklärte, liege die Effektivität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung bei Personen mit soliden Tumoren bei nur 85 % und bei jenen mit hämatologischen Neoplasien bei nur 59 %. Auch bei Myelompatientinnen und -patienten sei das Impfansprechen meist beeinträchtigt. Risikofaktoren für ein besonders schlechtes Ansprechen sei etwa eine gegen CD38 oder BCMA gerichtete Therapie, hohes Alter, multiple Vortherapien, ein schlechter Remissionsstatus und eine niedrige Lymphozytenzahl.

Beim Impfen unter laufender Therapie habe der Zeitpunkt der Impfung jedoch kaum Einfluss auf den Impferfolg, so Giesen. Wichtig sei es aber, dass es keine überlappenden Nebenwirkungen zwischen antineoplastischer Therapie und Impfung gebe. Nach der Grundimmunisierung, die gemäß Onkologia-Leitlinie bei erhöhtem Risiko für ein Impfversagen 3 Impfdosen beinhalte, seien im Verlauf zudem Boosterimpfungen indiziert.

Werde dennoch kein ausreichender Impfschutz erreicht, so stünde mittlerweile eine auch gegen die Omikron-Variante von SARS-CoV-2 wirksame Präexposition prophylaxe mit monoklonalen Antikörpern (Tixagevimab plus Cilgavimab) zur Verfügung.

deutlicher, wie wichtig es ist, schon in der Erstlinie eine hocheffektive Therapie unter Berücksichtigung von CD38-Antikörpern einzusetzen. Dass der CD38-Antikörper Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason hoch effektiv ist, hat die MAIA-Studie, in der diese Kombination mit dem Standard Lenalidomid/Dexamethason in dieser Situation verglichen wurde, gezeigt [Facon T et al. Lancet Oncol. 2021;22(11):1582-96]. So wurde die progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate durch die Addition von Daratumumab gegenüber der Standardtherapie nahezu verdoppelt (52,5 vs. 28,7 %), wie Mai im Rahmen der Heidelberger Myelomtage betonte. Auch die Gesamt-

überlebensrate war nach fünf Jahren signifikant besser (66,3 vs. 53,1 %).

## Auch Gebrechliche profitieren

Eine Subgruppenanalyse der MAIA-Studie ergab zudem, dass auch gebrechliche Patientinnen und Patienten von der Dreierkombination profitierten. Grundsätzlich, so Mai, sollte immer auf die Gebrechlichkeit geschaut werden, auch wenn man in der Praxis nicht immer in der Lage sei, diese gemäß IMWG (International Myeloma Working Group)-Definition zu erfassen.

Die Kenntnis darüber, wie die Betroffenen noch ihren Alltag bewältigen, könne etwa helfen, zu entscheiden, ob man die Therapie ambulant

einleiten kann oder dies in der Klinik erfolgen sollte.

## Cave: Periphere Neuropathien

Gerade bei älteren Betroffenen seien Nebenwirkungen wie z. B. eine periphere Neuropathie – die ist unter Lenalidomid-Gabe nicht selten – ein nicht zu unterschätzendes Problem. Vor dem Hintergrund aktueller Daten der GIMEMA-Studiengruppe [Larocca A et al. Blood. 2021;137(22):3027-36] sei bei ihnen zu überlegen, nach Erreichen einer raschen tiefen Remission möglicherweise Lenalidomid und Dexamethason zu reduzieren oder sogar absetzen, konstatierte Mai. Bei den älteren Patientinnen und Patienten sei weniger oft mehr. (db)