

Internist 2019 · 60:1032–1035
<https://doi.org/10.1007/s00108-019-00668-0>
 Online publiziert: 5. September 2019
 © Der/die Autor(en) 2019

Redaktion

J. Mössner, Leipzig
 A. Neubauer, Marburg



Gerhard Zugmaier

AMGEN Research (Munich) GmbH, München, Deutschland

Antikörper in der Hämatologie am Beispiel der akuten lymphatischen Leukämie

Die Grundlagen der Antikörpertherapie wurden vor mehr als 100 Jahren von Paul Ehrlich gelegt. Während Paul Ehrlich in erster Linie bakterielle Infektionen im Sinn hatte, wurde seine Idee mittlerweile auch erfolgreich in der Therapie maligner Tumoren umgesetzt. Das Konzept, eine zielgerichtete Therapie zu entwickeln, die so gewebespezifisch wie möglich ist, nur das kranke Gewebe trifft und den restlichen Organismus schont, ist aber gleichgeblieben und auch heute noch unverändert aktuell.

Vor mehr als 100 Jahren sagte der deutsche Arzt Paul Ehrlich (1854–1915), für die Abwehr von Bakterien seien „Antikörper“ zuständig. Diese Antikörper fänden wie von Zauberhand gelenkt ihr Ziel. In den Antikörpern sah Ehrlich ein Vorbild für Therapeutika, die wie „Zauberbügeln“ zu ihrem Ziel gelenkt werden, nur dieses zerstören und damit den Organismus nicht beeinträchtigen. Später stellte sich heraus, dass auch Oberflächenantigene auf Tumorzellen ein Ziel dieser „Zauberbügeln“ sein können [1].

» Monoklonale Antikörper haben die Heilungsrate von Patienten mit hämatologischen Tumoren erhöht

Die wegweisende Arbeit von Köhler und Milstein [2] zur Herstellung monoklonaler Antikörper hat nicht nur die Diagnostik, sondern auch die Therapie hämatologischer Tumore grundlegend verändert. Die Strukturen, die von den An-

tikörpern aufgrund der Bindungseigenschaften erkannt werden, werden „cluster designation“ (CD) genannt und mit Nummern versehen. So sind beispielsweise CD19, CD20 und CD22 auf der Oberfläche von B-Lymphozyten zu finden (Abb. 1). Heute ist der Einsatz monoklonaler Antikörper aus der Hämatologie nicht mehr wegzudenken. Sie haben dazu beigetragen, die Heilungsrate von Patienten mit hämatologischen Tumoren zu erhöhen [3]. In der vorliegenden Übersicht sollen die Therapien mit monoklonalen Antikörpern am Beispiel der akuten lymphatischen Leukämien (ALL) beschrieben werden. Die ALL eignet sich besonders gut als Beispiel, weil bei dieser Krankheit Antikörper mit verschiedenem Wirkmechanismus zum Einsatz kommen.

Epidemiologie

Die ALL gehört zu den seltenen bösartigen hämatologischen Krankheiten. Am häufigsten kommt sie bei Kindern vor, vor allem bei Kindern unter 5 Jahren (5,3 pro 100.000 Kinder im Jahr). Insgesamt erkranken 1,1 pro 100.000 Personen im Jahr. Mit zunehmendem Alter sinkt die Häufigkeit bei Kindern und Jugendlichen gleichmäßig ab. Nach dem 50. Lebensjahr nimmt die Häufigkeit erneut zu mit einem zweiten Gipfel bei über 80 Jahren (2,3 pro 100.000 Personen im Jahr). Männer erkranken geringfügig häufiger als Frauen (1,4:1,0). Die folgenden Ausführungen haben die ALL bei Erwachsenen zum Gegenstand [3].

Definition

Die Definition der ALL findet sich in der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2017 (Tab. 1; [4]). Die ALL wird zusammen mit den lymphoblastischen Lymphomen als „precursor lymphoid neoplasm“ vom B- oder T-Zell-Typ definiert. Die ALL vom B-Zell-Typ macht dabei mit 74% die Mehrzahl der Fälle aus und ist Gegenstand dieses Beitrags. Ein Knochenmarkbefall von unter 25% wird als lymphoblastisches Lymphom bezeichnet, ein Knochenmarkbefall von mindestens 25% als Leukämie. Mithilfe der Immunphänotypisierung können zwei Hauptgruppen der ALL unterschieden werden, die T-Zell-ALL und die B-Zell-ALL [3].

Symptomatik

Die Symptome und Befunde der ALL sind durch die Proliferation und Akkumulation maligner lymphatischer Blasten im Knochenmark, Blut, lymphatischen und nichtlymphatischen Gewebe bedingt. Die durch das Versagen des Knochenmarks bedingte zu geringe Zahl normaler Blutzellen kann zu Infektionen, Müdigkeit, Luftnot und Blutungen führen. Der Befall von Organen wie dem Gehirn mit lymphatischen Blasten kann zu neurologischen Symptomen und Komplikationen führen.

Therapie

Ohne Therapie führt die ALL innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten zum Tod. Genetisch oder auch immunphä-

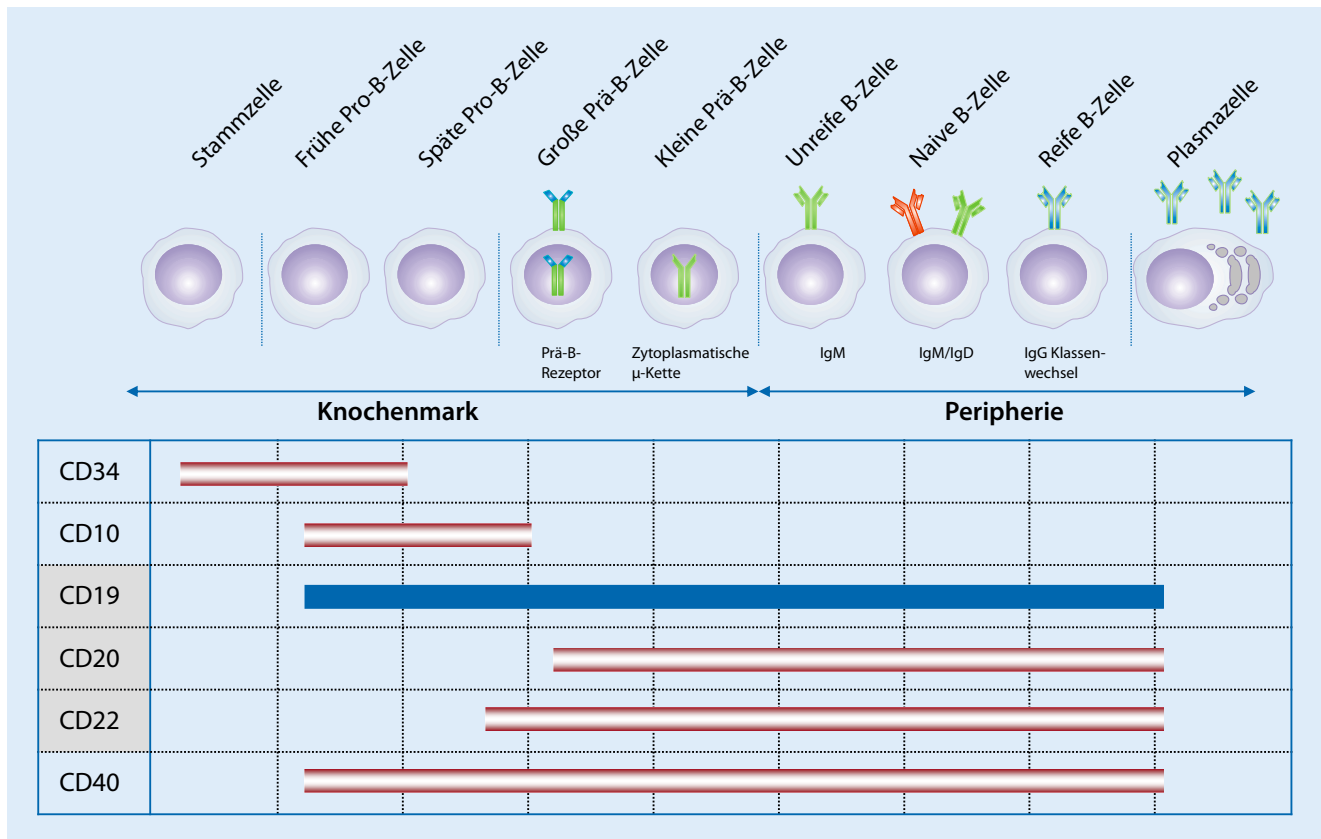


Abb. 1 ▲ CD-Expression bei der Differenzierung von B-Lymphozyten. CD „Cluster designation“, IgD Immunglobulin D, IgG Immunglobulin G, IgM Immunglobulin M

notypisch definierte Risikofaktoren bestimmen die Prognose und Therapie, deren Anspruch die Heilung des Patienten ist. Der Therapiestandard wird durch die Studienergebnisse und Expertenempfehlungen der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) bestimmt, wodurch der Patient immer Zugang zu den fortschrittlichsten Therapien hat. Dadurch wurde das Überleben in den letzten Jahrzehnten verlängert. Die Überlebensrate nach 5 Jahren liegt mit der gegenwärtigen Therapie für Patienten bis zum Alter von 55 Jahren insgesamt bei etwa 60%. Die Therapie der ALL wird durch mehrere Phasen definiert [3]:

- Induktion der Remission
- Konsolidierung der Remission
- Erhaltung der Remission

Rituximab

Der Anti-CD20-Antikörper Rituximab, einer der ersten Antikörper, die bei hämatologischen Tumoren erfolgreich ein-

gesetzt wurden, gilt daher als Vorreiter der gezielten Therapie mit „Paul Ehrlichs Zauberkugeln“. Der variable Teil des Antikörpers richtet sich gegen das Zelloberflächenmolekül CD20. Rituximab ist zu einem wichtigen neuen Bestandteil der Induktion geworden. Für ältere Patienten mit ALL ab einem Alter von 56 Jahren gibt es jetzt ein GMALL-Therapiekonzept, das eine dosisreduzierte Chemotherapie, molekulare Therapie (Imatinib) und Antikörpertherapie (beispielsweise Anti-CD20) enthält.

» **Rituximab wird als Standard in der Therapie von Burkitt-Leukämien und -Lymphomen verwendet**

Die Burkitt-Leukämie, eine Untergruppe der ALL, die gleichzeitig häufig als Lymphom auftritt, weist ein rasches Wachstum mit häufigem Befall des Gehirns auf (12%; [3]). Rituximab wird als Standard

in der Therapie von Burkitt-Leukämien und -Lymphomen verwendet. Diese Leukämien bzw. Lymphome exprimieren in 80–90% der Fälle CD20. Die Therapie mit Rituximab vor den Chemotherapiezyklen hat das Ansprechen deutlich verbessert [5].

Blinatumomab

Blinatumomab gehört zu den BiTE®-Antikörperkonstrukten („bi-specific T-cell engagers“). Das BiTE®-Molekül ist ein gegen CD19 auf B-Zellen und gegen CD3 auf T-Zellen gerichtetes Antikörperkonstrukt, das zwischen B- und T-Zellen eine immunologische Synapse bildet und dadurch T-Zellen aktiviert und eine Lyse von B-Zellen verursacht. Blinatumomab wird wegen seiner kurzen Halbwertszeit von 2 bis 3 h als 4-Wochen-Dauerinfusion verabreicht. Die Dosis während der ersten Woche ist niedrig, um ein Zytokin-freisetzungssyndrom („cytokine release syndrome“ [CRS]) zu verhindern. Am

Ende der ersten Woche wird die Dosis gesteigert [4].

Die Wirkung von Blinatumomab wurde in einer klinischen Studie bei Patienten mit prognostisch ungünstigen Rezidiven, meist Zweit- oder Drittrezidiven oder auch refraktären Rezidiven, mit der Wirkung einer Chemotherapie verglichen [4]. Zweit- und Drittrezidive haben eine besonders schlechte Prognose. Der Anteil der Patienten mit schlechter Prognose war bei Patienten unter Blinatumomab und unter Chemotherapie gleich. Die Remissionsrate betrug 44 % mit Blinatumomabtherapie und 25 % mit Chemotherapie. Das mediane Überleben lag bei 7,7 Monaten mit Blinatumomab und 4,0 Monaten mit Chemotherapie. Der Unterschied war statistisch signifikant [6].

Wichtig ist der Einsatz von Blinatumomab in einer frühen Therapielinie. Patienten mit erstem Rezidiv oder refraktärer Ersterkrankung, die Blinatumomab als ersten Wirkstoff erhielten (Salvage-1-Therapie), zeigten ein medianes Überleben von 11,1 Monaten [7]. Diese Überlebenszeit wurde bei Frührezidiven mit damit einhergehender schlechter Prognose beobachtet [7]. Ein Frührezidiv war definiert durch das Auftreten innerhalb eines Jahres.

Die Nebenwirkungen von Blinatumomab waren geringer in Bezug auf schwere Zytopenien oder auch schwere Infektionen. Wichtige Nebenwirkungen waren neben dem CRS neurologische Nebenwirkungen. In der randomisierten Studie traten klinisch relevante neurologische Nebenwirkungen bei 9 % der Patienten mit Blinatumomab und bei 8 % mit Chemotherapie auf [6]. Die Symptome waren jedoch unterschiedlich, je nachdem ob Blinatumomab oder eine Chemotherapie angewendet worden war. Bei Blinatumomabtherapie wurden Tremor sowie Symptome und Befunde einer Enzephalopathie wie Aphasie, Verwirrtheit oder auch selten Krampfanfälle beobachtet. Regelmäßige Schriftproben können zur frühzeitigen Identifikation herangezogen werden, weil dem Ereignis oft ein Intentionstremor vorangeht. Die Symptome bilden sich in der Regel vollständig zurück. Eine frühzeitige Therapie mit Dexamethason führt in manchen

Internist 2019 · 60:1032–1035 <https://doi.org/10.1007/s00108-019-00668-0>
© Der/die Autor(en) 2019

G. Zugmaier

Antikörper in der Hämatologie am Beispiel der akuten lymphatischen Leukämie

Zusammenfassung

Antikörper spielen in der Therapie von Patienten mit hämatologischen Tumoren eine wichtige Rolle und haben dort mittlerweile einen festen Platz. Am Beispiel der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) werden verschiedene Antikörper mit unterschiedlichem Wirkmechanismus beschrieben. Der Fokus dieser Übersicht richtet sich auf die Darstellung eines bispezifischen Antikörpermoleküls und eines Immunkonjugats im Rezidiv der ALL. Obwohl die Antikörper die Therapie von Patienten mit ALL verbessert haben, gilt unverändert, dass die Behandlung nur

erfolgreich mit einer Strategie durchgeführt werden kann, in die verschiedene sich gegenseitig ergänzende Schemata integriert sind. Die Verbesserung der Therapie kann nur durch klinische Studien mit klar definierten Protokollen gelingen.

Schlüsselwörter

Molekular zielgerichtete Therapie der Leukämie · Rituximab · Blinatumomab · Inotuzumab Ozogamicin · Bispezifische Antikörper

Antibodies in hematology by the example of acute lymphatic leukemia

Abstract

Antibodies play an important role in the therapy of patients with hematological tumors and have become an established part of this therapy. By using the example of acute lymphoblastic leukemia (ALL), different antibodies with different mechanisms of action are described. The focus of this review is on the description of a bispecific antibody molecule and an immunoconjugate in the relapse of ALL. Although the antibodies have improved the treatment of patients with ALL,

it still holds true that the therapy of patients can only be successfully carried out with a strategy that integrates different, mutually complementary schemes. The improvement of therapy can only be achieved through clinical studies with clearly defined protocols.

Keywords

Leukemia, molecular targeted therapy · Rituximab · Blinatumomab · Inotuzumab ozogamicin · Antibodies, bispecific

Fällen dazu, dass die Symptome sich zurückbilden und die Blinatumomabtherapie nicht unterbrochen werden muss [6].

Inotuzumab Ozogamicin

Der CD22-Antikörper Inotuzumab Ozogamicin (Inotuzumab) ist mit dem Chemotherapeutikum Calicheamicin konjugiert. Auch die Wirkung dieses Antikörpers wurde mit der Wirkung einer Chemotherapie in einer klinischen Studie bei Patienten mit Rezidiv verglichen. Im Gegensatz zur Studie mit Blinatumomab wurden auch Patienten mit Spätrezidiven behandelt, die eine bessere Prognose hatten. Zwei Drittel der Patienten wurden in erster Salvage-Therapie behandelt. Diese Patienten haben ebenfalls eine bes-

sere Prognose als solche im Zweit- oder Drittrezidiv mit Salvage-2- oder Salvage-3-Therapie [6].

Auch in dieser Studie war die Antikörpertherapie der Chemotherapie überlegen. Mit Inotuzumab wurde eine signifikant höhere Remissionsrate als mit der Chemotherapie erreicht (81 % vs. 29 %). Obwohl beim medianen Überleben mit 7,7 vs. 6,7 Monaten kein signifikanter Unterschied beobachtet wurde, hatten Patienten nach 2 Jahren mit Inotuzumab eine signifikant höhere Überlebensrate von 23 % im Vergleich zu einer Rate von 10 % mit Chemotherapie. Ein höherer Prozentsatz der Patienten nach Inotuzumab konnte mit einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation behandelt werden (41 % vs. 11 %; [6]). Als bezeichnende Nebenwirkung von In-

Tab. 1 Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation für die akute lymphatische Leukämie von 2017. (Nach WHO [4])

Vorläufer lymphoide Neoplasie	Reifzellige B-Neoplasien
<ul style="list-style-type: none">– B-lymphoblastische/s Leukämie/Lymphom, „not otherwise specified“ (NOS, nicht näher bestimmt)– B-lymphoblastische/s Leukämie/Lymphom, mit wiederkehrenden genetischen Veränderungen– T-lymphoblastische/s Leukämie/Lymphom– „Natural Killer cell“ (NK) lymphoblastische/s Leukämie/Lymphom	<ul style="list-style-type: none">– Burkitt-Lymphom, das sich auch als akute Leukämie zeigen kann, welche dem Burkitt-Lymphom zugeordnet wird

otuzumab wurde die „veno-occlusive disease“ (VOD) in der Leber beschrieben, die in 9% der Fälle direkt nach Inotuzumabtherapie oder nach darauf folgender Stammzelltransplantation beobachtet wurde, während sie nach Chemotherapie nur in 1% der Fälle beschrieben wurde [8].

Resümee

Die Antikörper haben das therapeutische Instrumentarium für Patienten mit ALL erweitert. Auch hier gilt jedoch wie für alle therapeutischen Ansätze bei Patienten mit ALL, dass nie ein Therapieschema allein hinreichend für die Wirksamkeit ist, sondern immer ein Therapiekonzept mit mehreren sich ergänzenden Therapieschemata zugrunde gelegt werden muss. Obwohl die Antikörpertherapie bereits einen festen Platz in der Therapie der ALL hat, müssen weitere vergleichende klinische Studien die Rolle der Antikörper bei Patienten mit neu diagnostizierter ALL zeigen. Beim Rezidiv muss die Entscheidung für ein Therapieschema für jeden Patienten einzeln gefällt werden.

Fazit für die Praxis

- Antikörper spielen eine wichtige Rolle in der Therapie der akuten lymphatischen Leukämie (ALL).
- Ziel ist eine gewebespezifische Therapie mit möglichst weitgehender Schonung des Organismus.
- Die Therapie mit Antikörpern muss in das bestehende Therapiekonzept für Patienten mit ALL integriert werden.
- Eine Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit kann nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

- **Beim Patienten im Rezidiv muss der Arzt in jedem einzelnen Fall entscheiden, welche Antikörpertherapie am besten anzuwenden ist.**
- **Obwohl manche Nebenwirkungen geringer sind als die Nebenwirkungen der Chemotherapie, werden neue Nebenwirkungen beobachtet, etwa das „cytokine release syndrome“, Syndrome des zentralen Nervensystems oder die „veno-occlusive disease“ in der Leber.**

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Gerhard Zugmaier
AMGEN Research (Munich) GmbH
Staffelseestraße 2, 81477 München,
Deutschland
gerhardz@amgen.com

Danksagung. Der Autor dankt Miriam Raab für die Hilfe bei der Erstellung des Manuskripts.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Zugmaier arbeitet für AMGEN Research (Munich) GmbH.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Eberhard-Metzger C (2002) Spektrum Wiss 9:64
2. Köhler G, Milstein C (1975) Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256(5517):495–497
3. Gökbuget N (2007) Akute Lymphatische Leukämie, 1. Aufl. UNI-MED SCIENCE, Bremen
4. WHO Health Organization (2017) Classification of tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues Bd. 4. International Agency for Research of Cancer, Lyon
5. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H et al (2014) Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 124:3870–3879. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-563627>
6. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N et al (2017) Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute Lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 376:836–847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609783>
7. Dombret H, Topp MS, Schuh A et al (2017) Blinatumomab vs SOC chemotherapy in first salvage compared with second or greater salvage in a phase 3 study. *EHA 2017, Abstract S478*. <https://learningcenter.ehawe.org/eha/2017/22nd/181765/herve.dombret.blinatumomab.vs.soc.chemotherapy.in.first.salvage.compared.with.html?f=m3>
8. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M et al (2016) Inotuzumab Ozogamicin versus standard therapy for acute Lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 375:740–753. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509277>

Hier steht eine Anzeige.

 Springer