



Digitalisierung Digitale Transformation der medikamentösen Tumorthherapie mit Onkopti®

Die tumorgerichtete Systemtherapie ist ein wichtiger Bestandteil der Behandlung von Krebs und hämatologischen Neoplasien. In der Regel werden bei vielen Chemotherapie-Regimen mehrere Wirkstoffe kombiniert. Komplexe Protokolle können 3 oder mehr Substanzen enthalten, wie zum Beispiel Nivolumab, Paclitaxel, Carboplatin und Bevacizumab beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom oder im BrECADD-Protokoll für das Hodgkin-Lymphom. Die einzelnen Substanzen sind jeweils mit Nebenwirkungen assoziiert. Für diese ist eine spezifische Begleit- und Supportivtherapie notwendig. Zusätzlich zur tumorwirksamen Therapie werden Medikamente zur Prophylaxe von Nebenwirkungen als essenzielle supportive

Therapie in das Protokoll integriert. Ein Therapieprotokoll wird in mehreren Zyklen und bestimmten Zeitabständen verabreicht, so dass ein umfangreicher Therapieplan entsteht. Die Erstellung onkologischer Therapieprotokolle ist hochkomplex und bedarf akkurater Standardisierung. Onkopti® (www.onkopti.de) bietet onkologische Therapieprotokolle inklusive der Begleit- und Supportivtherapie auf aktuellem Stand. Onkologische Therapieprotokolle werden in mehreren komplexen und standardisierten Entwicklungsstufen erstellt. Den Protokollen liegen die Originalpublikationen der zugehörigen Studien zugrunde. Dabei werden alle therapielevanten Inhalte extrahiert.

Die therapeutische Umsetzung eines Protokolls muss im nächsten Schritt in konkrete Handlungsanweisungen und Verordnungen münden. Diese Umsetzung obliegt jeder Klinik, Praxis oder jedem Anwender selbst. Dies geschieht entweder handschriftlich auf Protokollformularen oder mithilfe von elektronischen Tabellenkalkulationsprogrammen oder Verordnungssystemen. In vielen Praxen und Kliniken stehen elektronische Verordnungs- oder Praxisinformationssysteme zur Verfügung. Allerdings enthalten sie keine Therapieprotokolle zur Umsetzung einer tumorgerichteten Therapie. Anwendungsorientierte Therapieprotokolle müssen in die entsprechenden elektronischen Systeme eingepflegt und auf aktuellem Stand gehalten werden. Onkopti® stellt anwendungsorientierte und regelmäßig aktualisierte Therapieprotokolle samt der Begleit- und Supportivtherapie zur Verfügung, die als konkrete Arbeitsanleitung genutzt werden können. Sowohl für die parenterale als auch für die orale Therapie werden Protokolle erstellt. Oberste Priorität hat dabei, die Therapie nach dem aktuellen Stand des Wissens durchzuführen, den Ablauf zu optimieren und die Therapiesicherheit zu gewährleisten. Von der initialen Bestellung in der Apotheke,



Abb.1. Onkopti®-Homepage der Therapieprotokolle.

der Zubereitung bis zur konkreten und individualisierten Therapieanwendung ist Onkopti® ein optimales Werkzeug.

Die Digitalisierung ermöglicht eine Standardisierung und erhebliche Effizienzsteigerung von Prozessen. Onkopti® standardisiert Therapieprotokolle, indem es jedes Protokoll aus in sich abgeschlossenen normierten Bausteinen digital zusammensetzt. Diese Elemente umfassen u.a. Angaben zu Substanzen, Erkrankungen, Art der Applikation, verlinkte Literaturangaben (z.B. PubMed), Supportivtherapie und viele andere therapie-relevanten Informationen. Einzelne Bausteine können zu komplexeren Modulen kombiniert werden, die in einer Datenbank verwaltet werden. Dazu gibt es modifizierbare, vordefinierte Protokollstrukturen, in die dann die Bausteine und Module eingefügt und durch weitere relevante Informationen ergänzt werden können [1]. Sequenzen verschiedener Protokolle eines Therapieplans werden grafisch dargestellt. Anschließend werden die Protokolle auf ihre Kompatibilität mit Leitlinien überprüft und einer Qualitätskontrolle durch Hämatologen-Onkologen und Pharmazeuten unterzogen.

Onkopti® nutzt eine umfassende relationale Datenbank als zentrales Element für die digitalisierten Therapieprotokolle. Die Datenbank wird kontinuierlich ergänzt und aus ihren Modulen werden die Protokolle dynamisch generiert. Anschließend werden diese in verschiedene Anwendungen in standardisiertem digitalem Format exportiert. Neu publizierte Therapieprotokolle werden kontinuierlich standardisiert in die Datenbank aufgenommen, so dass neue Therapiemöglichkeiten rasch zur Verfügung stehen. Onkopti® enthält derzeit 2460 Therapieprotokolle aller Karzinome, Sarkome, malignen und klassischer hämatologischer Erkrankungen (Stand 15.1.2024).

Durch den modularen Aufbau können Protokolle bei Bedarf, wie beispielsweise bei Dosisänderungen oder Änderungen der Supportivtherapie, rasch modifiziert und aktualisiert werden. Auch eine individuelle Anpassung an z.T. krankenhaus- oder praxisinterne Varianten des Leitlinienstandards ist möglich, wird aber nicht empfohlen. Die Therapieprotokolle werden in deutscher Sprache nach vorgegebenen Qualitätskriterien entsprechend den ASCO-Standards entwickelt [2], kontrolliert und

Abb.2. Online und PDF-Sicht eines Therapieprotokolls zur Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms mit Pembrolizumab, Pemetrexed und Cisplatin sowie der erforderlichen Supportiv- und Begleittherapie

Abb.3. Verwendung der Onkopti®-Protokolle (www.onkopti.de): Online-Sichten, Publikation, Export digitalisierter Protokolle in Anwendungssoftware, für spezielle Anforderungen können auch ausgewählte Daten in speziellen Formaten wie z.B. JSON zur Verfügung gestellt werden.

Abb.4. Onchemo.com Website mit den Onkopti-Protokollen in reduziertem Umfang.

regelmäßig aktualisiert, die Protokollqualität wird durch regelmäßige Reviews gesichert.

Die Therapieprotokolle werden dynamisch generiert und im XML-Format über vorhandene Schnittstellen in die jeweilige Anwendung exportiert. Es gibt verschiedene Optionen wie z.B. die Online-PDF-Darstellung (Abb. 2) und für die Therapie den Export in eine MS-Excel-Anwendung, den Export in die Programme BD Cato™, J-MED und Omniplaner. Anpassungen des Importformats für weitere Softwaresysteme sind jederzeit möglich. Die Onkopti®-Protokolle sind zusätzlich vollständig in englischer Sprache verfügbar und können online als PDF angezeigt und in BD-Cato importiert werden (siehe Abbildung 3). Die Onkopti®-Website ist unter www.onkopti.de als progressive Web-App für PC, Tablet und Smartphone publiziert.

Für die schnelle Information über die Therapie steht eine einfachere Variante unter der Website www.onchemo.com sowohl für Desktop als auch mobile Endgeräte auf Deutsch und Englisch frei zur Verfügung (Abb. 4). Als wesentlicher Schritt folgt die Verordnung und Anwendung der Therapie über elektronische Verordnungssysteme, mit denen Qualitätsstandards garantiert und ein höchstes Maß an Therapiesicherheit erreicht werden. Abläufe und die Zubereitung in der Apotheke, die administrativen Erfordernisse wie Dokumentation im Krankenhaus- oder Praxisinformationssystem, Abrechnung und Rezepterstellung können mit digitalisierten Abläufen beschleunigt, standardisiert und effizient gestaltet werden.

Die Fehlerrate bei der Chemotherapie kann mit digitalisierten Therapieprotokollen und einem elektronischen Verordnungssystem minimiert werden. Die Verwendung eines elektronischen Verordnungssystems mit Onkopti® ist der Standard bei der medikamentösen Therapie solider Tumoren und hämatologischer Neoplasien. Der Einsatz standardisierter digitalisierter Therapieprotokolle von einer zentral gepflegten Datenbank steigert die Arbeitseffizienz. Ärztliches Personal und Mitarbeitende in der Apotheke werden maximal entlastet, bei gleichzeitiger Optimierung der Protokollqualität und Therapiesicherheit [3]. Die Onkopti®-Protokolle werden in vielen Kliniken, Arztpraxen und Apotheken im In- und Ausland eingesetzt.

Literatur

- 1 Link H, Wickenkamp A, Dresel A, van Lengen RH. Digitalisierung von Therapieprotokollen. *Forum*. 2020 2020/02/28;35(2):129-136.
- 2 Neuss MN, Gilmore TR, Belderson KM, Billett AL, Conti-Kalchik T, Harvey BE, et al. 2016 Updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards, Including Standards for Pediatric Oncology. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*. 2016 Dec;12(12):1262-1271.
- 3 Link H. Digitalisierte Therapieprotokolle, führen sie zur Effizienzsteigerung, Prozessoptimierung, Therapiesicherheit und Personalentlastung? *Forum*. 2019 Oktober 2019;34(5):416-418.

Tab.1. Vorteile der digitalen Transformation der medikamentösen Tumortherapie durch den Einsatz von Onkopti®

- | | |
|--|--|
| • Standardisierung der medikamentösen Therapie für hämatologische Neoplasien und solide Tumoren, inkl. Pädiatrie | • Optimale Arzneimitteltherapiesicherheit |
| • Protokolle parenteraler und oraler Therapien | • Zeitersparnis durch beschleunigte Prozesse |
| • Kontinuierliche Ergänzung neuer Protokolle | • Prozessoptimierung |
| • Aktualisierung vorhandener Protokolle | • Entlastung des Personals |
| • Integrierte Supportiv- und Begleittherapie | • Kompensation von Personalengpässen |
| • Risikoklassifikation wie febrile Neutropenie, Anämie, Emesis u.a | • Mitarbeiterzufriedenheit |
| • Qualitätsgesicherte leitlinienbasierte Therapieprotokolle | • Wegfall der eigenen Protokollerstellung |
| • Verlinkte PubMed Literaturreferenzen | • Effizienzsteigerung |
| • Einhaltung der ASCO-Standards | • Kostenersparnis |
| • Klinisch erprobt in Kliniken und Praxen | • Digitaler standardisierter Export in Anwendungssoftware (XML und andere Formate) |
| | • Optimal für «Closed loop medication» |

Die Autoren

Hartmut Link^{a,b}, Axel Wickenkamp^c, Annika Dresel^b, Migle Link^b, Cornelia Link-Rachner^b, Rolf H. van Lengen^d

^a Ehemaliger Chefarzt Hämatologie und Internistische Onkologie, Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern, Deutschland

^b Onkodin GmbH Kaiserslautern, Kaiserslautern, Deutschland

^c Data Science Department, Fraunhofer IESE, Kaiserslautern, Deutschland

^d Research Program Digital Healthcare, Fraunhofer IESE, Kaiserslautern, Deutschland

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Mehr Wissenschaft während Studium und Weiterbildung

Neueste Studien lesen und interpretieren können, medizinische Leitlinien anwenden, Registerdaten erfassen, Statistiken verstehen – die Anforderungen an die Ärzteschaft werden immer komplexer. Dank Internet und künstlicher Intelligenz kann heute zwar jeder schnell und gründlich recherchieren. Doch um das geballte und sich rasant ändernde Wissen ständig neu einordnen, bewerten und Quellen nachprüfen zu können, brauchen Medizinerinnen und Mediziner eine hohe Wissenschaftskompetenz. Diese müssten sie eigentlich in der Aus-, Fort- und Weiterbildung erwerben. Doch daran hapert es. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) fordert deshalb, die Vermittlung der

Wissenschaftskompetenz im Studium und in der Fort- und Weiterbildung zu stärken und einheitlichen Vorgaben zu machen.

Eine wissenschaftliche Grundausbildung ist für alle klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzte essenziell, um aus der Informationsflut in der medizinischen Fachliteratur neue Entwicklungen in Diagnostik und Therapie identifizieren und einordnen zu können. «Methodisch-wissenschaftliche Grundkenntnisse stellen eine Bedingung für die Anwendung Evidenzbasierter Medizin dar», sagt Professor Dr. Rolf-Detlef Treede, Präsident der AWMF.

Wissenschaftliche Kompetenz bereits im Medizinstudium fördern. Aber Befragungen von Studierenden zeigen, dass sie die wissen-

schaftliche Kompetenz im Studium noch nicht ausreichend gefördert sehen. Ebenso wird berichtet, dass Ärzte in der Versorgung oft Probleme haben, Forschungsbefunde richtig zu lesen. Christian Baxmann, Bundeskoordinator für Medizinische Ausbildung; Bundesvertretung der Medizinstudierenden in Deutschland (bvmd) fordert: «Im Hinblick auf die Sicherheit der Patienten wünsche ich mir, dass evidenzbasierte Medizin auch umgesetzt wird, und wir nicht nur theoretisch darüber reden.» Der fachliche Austausch über das Handeln in Kleingruppen sei dafür essentiell, auch Journal Clubs würden sinnvoll zum Verständnis beitragen. Um den Weg des evidenzbasierten Wissens an das Patientenbett zu ebnet, überführt die AWMF ihre Leitlinien in ein digitales Format. Derzeit stehe man in Vertragsverhandlung. «Eine finale Version wird wohl in 3 Jahren einsatzfähig sein», stellt Prof. Tree-de in Aussicht.

Wie die Stärkung der Wissenschaftskompetenz im Medizinstudium gelingen kann, zeigt die Medizinische Fakultät Mannheim (UMM) der Universität Heidelberg bereits heute: In einem Modellstudiengang werden dort wissenschaftliche Kompetenzen der Medizinstudierenden gefördert. Wissenschaftliche Bezüge werden standardmäßig in der Lehre eingebunden. Evaluationen des Leistungsnachweises «Wissenschaftliches Arbeiten» zeigen, dass dieser Weg auch wirksam ist, um dem Nachwuchsmangel in der Forschung zu begegnen: Fast zwei Drittel der Studierenden sind motiviert, ihre wissenschaftliche Arbeit im Rahmen einer Doktorarbeit zu vertiefen.

Derzeit wird die Wissenschaftskompetenz auch in den Weiterbildungsordnungen nicht adäquat abgebildet. «Als Wissens- aber nicht Handlungskompetenz werden allgemein nur ethische, wissenschaftliche und rechtliche Grundlagen ärztlichen Handelns genannt», betont Professor Dr. Erika Baum, Vorsitzende der Ständigen Kommission Qualitätsentwicklung in Forschung und Lehre der AWMF. Aus Sicht der Expertin reicht dies nicht aus. «Ärztinnen und Ärzte müssen fähig

sein, Daten aus dem Versorgungsalltag wissenschaftlich aufbereiten zu können, damit sie für die Forschung nutzbar werden – nicht nur an Universitätsklinik sondern flächendeckend», so Baum. Das sei wichtig, da Registerstudien oder Forschungspraxisnetze helfen, Innovationen zu generieren und die Qualität von Behandlungen zu prüfen, die dann wiederum die Patientenversorgung verbessern. Dafür müssen jedoch Forschungszeiten für die ärztliche Weiterbildung, beispielsweise Clinician Scientist-Programme (CSP) durch alle Landesärztekammern gleichermaßen einheitlich anerkannt werden. In der Praxis sieht das anders aus. Es gibt kein einheitliches Vorgehen, ob und wie wissenschaftliche Tätigkeit anerkannt wird. Einige Ärztekammern sind großzügig, wenn der Gesamtrahmen eine sinnvolle Strukturierung der Weiterbildung zeigt, andere schließen Zeiten wissenschaftlicher Tätigkeit ohne direkten Patientenkontakt kategorisch aus. «Kurzfristig fordern wir, dass generell 6 Monate im Bereich klinischer Forschung oder Versorgungsforschung auf die Weiterbildungszeit angerechnet werden. Zusätzlich sind Zeiten anzusetzen, die spezifische Kompetenzen der jeweiligen Weiterbildungsordnung im Rahmen des CSP berücksichtigen, beispielsweise Forschung zu allergischen Erkrankungen, welche die Kompetenzen der Allergologie stärken und fördern», so Baum. Je nach Programm können dies bis zu 24 Monate mit überwiegend forschungsorientierter Tätigkeit sein. Nur wenn die Verbindung von Forschung, Lehre und Versorgung gelinge, können die Patientinnen und Patienten bestmöglich und wissenschaftlich fundiert behandelt werden, sind sich die Experten einig.

(cs)

Quelle

Pressekonferenz «Vermittlung von Wissenschaftskompetenz in der Aus-, Fort und Weiterbildung von Ärztinnen und Ärzten für eine qualitativ hochwertige Patientenversorgung» anlässlich des Berliner Forums der AWMF e.V., 17. November 2023

Interview

Bispezifische Antikörper: Eine neue Ära der Therapie bei rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom

Seit Herbst 2023 stehen die Bispezifischen Antikörper Teclistamab und Talquetamab zur Behandlung von Patienten und Patientinnen mit mindestens 3 Vortherapien im rezidiviert/refraktären Multiplen Myelom zur Verfügung. Im Interview beleuchtet Dr. Raphael Teipel die jüngsten Durchbrüche bei der Behandlung von Multiplem Myelom und die vielversprechenden Potenziale der neuen Wirkstoffe.

Die Therapielandschaft im Multiplen Myelom ist im Wandel. Wie sieht die Situation für mehrfach vorbehandelte Patient*innen aus Ihrer Sicht derzeit aus?

Dr. med. Raphael Teipel: Patient*innen mit rezidivierter, refraktärer Erkrankung, die unter den sehr wirksamen Substanzklassen wie Proteasom-inhibitoren (PI), Immunmodulatoren (IMiD) oder Anti-CD38-Antikörpern progredient sind, haben eine schlechte Prognose, die von Therapielinie zu Therapielinie leider schlechter wird [1]. Das sehen wir z.B. in der sogenannten LocoMMotion-Studie, einer prospektiven, nichtinterventionellen Real-World-Analyse, in der

zwischen 2019 und 2022 Daten von 248 Patient*innen aus Europa und den USA ausgewertet wurden. Die Patient*innen hatten mindestens 3 Vortherapien, waren doppelt refraktär gegenüber einem PI und einem IMiD oder hatten PI, IMiD und Anti-CD38-Antikörper erhalten und während der letzten Therapielinie einen Progress erlitten. Es zeigte sich, dass in dieser Situation weniger als ein Drittel der Patient*innen auf die verfügbaren Standardtherapien angesprochen haben. Die Gesamtansprechrates (ORR) lag bei 29,8%, und nur 0,4% hatten ein tiefes Ansprechen in Form einer kompletten Remission (CR) erreicht. Die Patient*innen waren zudem im Median auch nur 4,6 Monate progressionsfrei [2]. Das heißt, in dieser Situation besteht ein unbedingter Bedarf an neuen Therapien.

Welche innovativen Therapien bieten sich hier an?

Teipel: Derzeit gibt es hier die CAR-T Zelltherapie, die beim Multiplen Myelom sehr gute Wirksamkeitsdaten auch bei schon sehr stark vorbehandelten Patient*innen gezeigt hat, allerdings nicht für alle Patient*innen infrage kommt. Die Bispezifischen Antikörper

per haben ebenfalls einen neuartigen Wirkmechanismus, sind im Vergleich zur CAR-T Zelltherapie schneller verfügbar und haben als Monotherapien überzeugende Wirksamkeitsdaten gezeigt. Sie können eine vielversprechende Therapieoption für Patient*innen mit rezidiert/refraktärem Multiplen Myelom darstellen. Als erste Vertreter dieser Substanzklasse stehen seit Herbst 2023 Teclistamab und Talquetamab zur Verfügung. Bei Teclistamab handelt es sich um einen gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) und CD3 gerichteten Bispezifischen Antikörper. Talquetamab ist gegen das auf Myelomzellen exprimierte Oberflächenantigen GPRC5D (G-Protein-gekoppelte Rezeptoren der Familie C, Gruppe 5, Mitglied D) und CD3 gerichtet. Beide sind für Patienten und Patientinnen mit mindestens 3 Vortherapien im RRMM zugelassen [3, 4].

Wie wirken Bispezifische Antikörper?

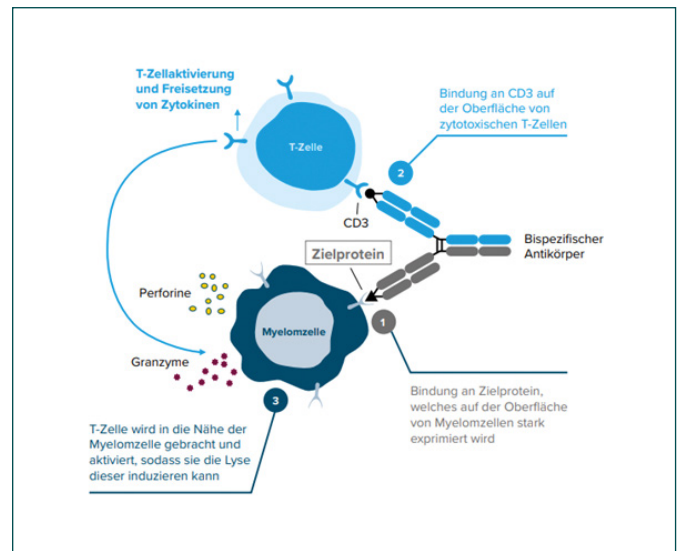
Teipel: Die im RRMM eingesetzten Bispezifischen Antikörper binden gleichzeitig an ein spezifisches Oberflächenantigen (z.B. BCMA oder GPRC5D) auf Tumorzellen und an die CD3-Rezeptoren zytotoxischer T-Zellen. Dadurch kommt es zu einer T-Zellaktivierung und Freisetzung von Zytokinen. Aufgrund dieser Bindungen des Bispezifischen Antikörpers entsteht eine räumliche Nähe zwischen der T-Zelle und der Tumorzelle, was die Bindung der sekretierten Perforine und Granzyme aus der zytotoxischen T-Zelle an der Tumorzelle fördert und die Zelllyse aktiviert [5, 7].

Wie sehen die Wirksamkeitsdaten für Teclistamab aus?

Teipel: Teclistamab wurde in der offenen, einarmigen Phase I/II Studie MajesTEC-1 geprüft. In dieser Studie wurden insgesamt 165 Patienten und Patientinnen mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom untersucht. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 23 Monaten lag die Gesamtansprechrate (ORR) bei 63%. Dabei erreichten 45,5% der Patient*innen ein sehr tiefes Ansprechen in Form einer kompletten Remission [5]. Zusätzlich konnten die Patient*innen von der langanhaltenden Wirksamkeit von Teclistamab profitieren: Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 11,3 Monaten. In der Gruppe der Patient*innen mit einer kompletten Remission oder besser (\geq CR) lag das mediane PFS sogar bei 26,9 Monaten. Sie konnten also im Median über 2 Jahre von der hohen Wirksamkeit profitieren [5].

Wie sieht es mit den Wirksamkeitsdaten von Talquetamab aus?

Teipel: Talquetamab wurde ebenfalls in einer offenen Phase I/II-Studie der MonumentAL-1 Studie geprüft. Hier wurden 288 Patient*innen ohne vorherige T-Zell-gerichtete Therapie untersucht. Das Besondere an dieser Studie war, dass zwei verschiedene Dosisstufen geprüft wurden, zum einen 0,4 mg pro Kilogramm Körpergewicht (KG) (n=143) bei wöchentlicher Gabe (QW) und 0,8 mg pro Kilogramm KG in einer allerdings 2-wöchentlichen Dosierung (Q2W, n=145) [6]. Im Arm mit 2-wöchentlicher Gabe zeigte sich nach einem medianen Follow-Up von 12,7 Monaten ein Gesamtansprechen von 71,7%. Hier haben insgesamt 38,7 % der Patient*innen ein sehr tiefes Ansprechen in Form einer kompletten Remission erreicht. Es zeigte sich ein medianes



Wirkmechanismus der Bispezifischen Antikörper [5,7]

PFS von 14,2 Monaten [6]. In einem dritten Studienarm wurde zudem eine Kohorte von 51 Patient*innen, die zuvor eine andere T-Zell-gerichtete Therapie (CAR-T Zelltherapie oder Bispezifischer Antikörper) erhalten hatten, untersucht. Auch in dieser Gruppe wurde eine hohe Gesamtansprechrate von fast 65% beobachtet [6]. Somit konnten auch Patienten und Patientinnen von Talquetamab profitieren, die bereits eine BCMA-gerichtete Vortherapie erhalten hatten. Dies unterstreicht den flexiblen Einsatz von Talquetamab und eröffnet Patient*innen mit RRMM, die mindestens drei Vortherapien erhalten haben, ganz neue Perspektiven.

Wie ist das Sicherheitsprofil der beiden Bispezifischen Antikörper? Gibt es klassenspezifische Nebenwirkungen?

Teipel: Bei den Bispezifischen Antikörpern gibt es sowohl klassenspezifische Nebenwirkungen, die bedacht werden müssen. Zu den klassenspezifischen Nebenwirkungen gehört vor allem das Auftreten eines sogenannten Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS), das zu den häufigsten Nebenwirkungen von Bispezifischen Antikörpern zählt. Das CRS tritt vor allem nach Verabreichung der ersten Dosen während der Aufdosierungsphase auf. Eine engmaschige Überwachung auf klinische Anzeichen eines CRS ist besonders in der ersten Therapiephase notwendig [3, 4]. Weitere klassenspezifische Nebenwirkungen von T-Zell-gerichteten Therapien sind Neurotoxizitäten wie das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS). Auch hier ist in der Anfangsphase auf Anzeichen zu achten und gegebenenfalls auch zu intervenieren [3, 4]. Ein ICANS trat bei 3,0% der Behandelten in der MajesTEC-1 und 10,7% (QW-Arm) bzw. 11% (Q2-Arm) in der MonumentAL-1 Studie auf [5,6]. Neben diesen eher kurzfristigen Nebenwirkungen, die vor allem in der Aufdosierungsphase eine Rolle spielen, sind im langfristigen Verlauf vor allem Zytopenien oder Infektionen relevant. Im Hinblick auf den Umgang mit Infektionen ist eine regelmäßige Überwachung, auch bei Patient*innen mit langfristiger Therapie und tie-

fer Remission, notwendig. Zudem sollte auf atypische Infektionen geachtet werden. In unserer klinischen Praxis geben wir regelhaft Infektionsprophylaxen, zum Beispiel gegen Herpesvirus-Infektionen, sowie eine Pneumocystis-Prophylaxe. Auch eine regelmäßige Substitution von Immunglobulinen ist sinnvoll, da es zu ausgeprägten Verminderungen von Immunglobulinspiegeln kommen kann [3]. Infektionen und Neutropenie traten in den Zulassungsstudien unter Teclistamab häufiger auf als unter Talquetamab [5, 6]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass BCMA sowohl auf malignen Plasmazellen als auch auf gesunden B-Zellen exprimiert wird. Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war unter Teclistamab in der MajesTEC-1-Studie mit 4,8% dennoch niedrig [5]. GPRC5D, das Target von Talquetamab, wird spezifisch auf Myelomzellen aber auch auf Zellen der Haut, Nägel und der Zunge exprimiert. Daher treten unter Talquetamab relativ häufig Nagelveränderungen, Hautveränderungen oder Geschmacksverlust als substanzspezifische Nebenwirkungen auf [4, 6].

Welche Patient*innen können Ihrer Meinung nach besonders von einer Therapie mit Teclistamab oder Talquetamab profitieren?

Teipel: Teclistamab und Talquetamab sind aktuell zugelassen bei vorbehandelten Patient*innen, die bereits drei vorangegangene Therapien erhalten hatten, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Wie eingangs beschrieben, haben diese Patient*innen unter den bisher verfügbaren Standardtherapien nur noch geringe Ansprechraten, und die Remissionsdauer ist auf wenige Monate beschränkt [2]. Der Bedarf an innovativen Wirkmechanismen, die hohe Ansprechraten ermöglichen, ist daher hoch. Mit hohen Ansprechraten und anhaltender Wirk-

samkeit stellen Teclistamab und Talquetamab hier eine Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten in einem Setting dar, in dem bisher nur mit einer CAR-T-Zelltherapien eine hohe Wirksamkeit gezeigt werden konnte. Ein wichtiger Vorteil gegenüber den CAR-T-Zelltherapien ist dabei vor allem die schnelle Verfügbarkeit der Bispezifischen Antikörper. Zudem kann Talquetamab für Patient*innen, die bereits eine BCMA-gerichtete Therapie erhalten haben, durch den substanzbedingten Wechsel des Oberflächentargets eine neue Perspektive ermöglichen.

Wir danken Ihnen für das Gespräch, Herr Dr. Teipel!

Literatur

- 1 Moreau P et al. N Engl J Med. 2022;387:495–505.
- 2 Moreau P et al. LocoMMotion: A Prospective, Observational, Multinational Study of Real-Life Current Standards of Care in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma—Final Analysis at 2-Year Follow-Up. Presented at the European Hematology Association (EHA) 2023 Hybrid Congress; June 8–11, 2023; Frankfurt, Germany. Poster P904.
- 3 Aktuelle TECVAYLI® Fachinformation.
- 4 Aktuelle TALVEY® Fachinformation.
- 5 Sidana S et al.: EHA 2023, abstr P879+Poster Presentation.
- 6 Touzeau C et al.: EHA 2023, abstr S191+Oral Presentation.



Der Experte

Dr. med. Raphael Teipel, Funktions-
oberarzt; Facharzt für Innere Medizin, Hä-
matologie und Onkologie; Schwerpunkt:
Multiples Myelom, CAR-T-Zelltherapie;
Abteilung für Hämatologie, Zelltherapie
und Medizinische Onkologie, Universitäts-
klinikum Carl Gustav Carus, Dresden