

Neue zielgerichtete Therapien für das rezidierte/refraktäre diffus großzellige B-Zelllymphom (DLBCL)

Wichtigste Erkenntnisse:

- GemOx spielt in der aktuellen Behandlungslandschaft für das DLBCL als eigenständige Zweitlinientherapie nur noch eine begrenzte Rolle, kann jedoch dennoch von Nutzen sein, insbesondere wenn eine CAR-T-Zell-Therapie, bispezifische Antikörper oder Antikörper-Wirkstoff-Konjugate nicht zur Verfügung stehen.
- Die CAR-T-Zelltherapie stellt nach wie vor eine wichtige, potenziell heilende Behandlungsoption für geeignete Patient:innen mit rezidiertem/refraktärem DLBCL dar. Die Behandlungsentscheidungen sollten sich an der Eignung, dem Leistungsstatus, der Organfunktion sowie dem biologischen anstelle des chronologischen Alters orientieren.
- Bispezifische Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate spielen eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Patient:innen mit rezidiertem/refraktärem DLBCL. Es sind jedoch weitere Vergleichsstudien erforderlich, um die optimale Abfolge nach einem Rezidiv im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie zu bestimmen.

In diesem Kommentar gehen Dr. med. Elizabeth Budde, PhD, Dr. med. Gilles Salles, PhD, und Dr. med. Pier Luigi Zinzani, PhD, auf zentrale Fragen ein, die während eines kürzlich im Rahmen des EHA-Kongresses 2026 abgehaltenen [Symposiums](#) mit dem Titel „Optimierung der DLBCL-Behandlung: Eine Expertenrunde zur Rolle neuer und in der Entwicklung befindlicher zielgerichteter Therapien“ vom Publikum gestellt wurden. Im Rahmen dieses Symposiums erörterten die Experten den aktuellen Nutzen und die Rolle neuer und in der Entwicklung befindlicher zielgerichteter Therapien und gaben klinische Leitlinien zur personalisierten Behandlung von Patient:innen mit rezidiertem/refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) vor.

Kann Gemcitabin/Oxaliplatin (GemOx) in der heutigen Zeit noch eine Rolle bei der Behandlung von Patient:innen mit DLBCL spielen, die eine Zweitlinientherapie benötigen?

Elizabeth Budde, MD, PhD:

Derzeit ist der Nutzen von GemOx als Zweitlinientherapie begrenzt. Es kann für einen kurzen Zeitraum als Überbrückungstherapie bis zur CAR-T-Zell-Infusion eingesetzt werden.

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD:

Ich glaube nicht, dass GemOx allein in dieser neuen und vielversprechenden Ära der zielgerichteten Therapien zur Behandlung von Patient:innen mit [DLBCL](#) noch eine Rolle spielen wird.

Gilles Salles, MD, PhD:

In Bezug auf GemOx sollte beachtet werden, dass es jetzt mit anderen Wirkstoffen kombiniert werden kann. So können beispielsweise bei Patient:innen, die nicht für eine CAR-T-Zell-Therapie in Frage kommen, die bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab in Kombination mit GemOx eingesetzt werden. Zudem kann das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Polatuzumab-Vedotin in Kombination mit GemOx bei [CAR-T-Zell](#) ungeeigneten Patient:innen eingesetzt werden.

Für Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie in Frage kommen, ist GemOx allein oder in Kombination mit Rituximab eine Option als stabilisierende Therapie (vor der Apherese) oder als Überbrückungstherapie (nach der Apherese). Unabhängig von der medizinischen Eignung, hängt die Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie insbesondere vom Zugang und der Verfügbarkeit in dem

Krebszentrum ab, in dem die Patientin/der Patient behandelt wird. Werden Patient:innen in Zentren behandelt, in denen eine CAR-T-Zell-Therapie nicht zugänglich oder nicht verfügbar ist, oder können sie keinen bispezifischen Antikörper oder Polatuzumab-Vedotin erhalten, kann GemOx in Kombination mit Rituximab als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden, auch wenn dieses heute keine primäre Therapieoption darstellt.

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD:

In Italien ist die Überweisung an CAR-T-Zell-Behandlungszentren noch nicht optimal geregelt. Geeignete Patienten müssen umgehend an CAR-T-Zell-Zentren überwiesen werden, insbesondere im Rahmen einer Zweitlinientherapie. Außerdem gilt in Italien – anders als in anderen Ländern, wie beispielsweise den Vereinigten Staaten – eine Altersgrenze für die Anwendung der CAR-T-Zelltherapie. Tatsächlich ist Italien das einzige europäische Land mit einer Altersgrenze für die CAR-T-Zell-Therapie. Diese liegt bei 75 Jahren. Ich halte dies für angemessen, da die CAR-T-Zelltherapie für Patient:innen über 75 Jahre schwieriger sein kann als für jüngere Patient:innen, insbesondere unter Berücksichtigung der Anforderungen hinsichtlich des Krankenhausaufenthalts, des Herstellungsprozesses und der Überwachung auf unerwünschte Ereignisse.

Elizabeth Budde, MD, PhD:

Auch wenn eine Altersgrenze in bestimmten Fällen angemessen erscheinen mag, ist das chronologische Patientenalter relativ und sollte bei Behandlungsentscheidungen nicht als alleiniger Faktor herangezogen werden. Bei der Entscheidung über die Eignung für eine CAR-T-Zell-Therapie sollten auch der Leistungsstatus und die Organfunktion der Patientin/des Patienten berücksichtigt werden.

An unserer Einrichtung können wir Patient:innen mit DLBCL im Alter von über 80 Jahren mit einer CAR-T-Zell-Therapie behandeln, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllen und einen guten Leistungsstatus und ausreichende Organfunktionen aufweisen. Meiner Erfahrung nach spricht diese Altersgruppe in ähnlicher Weise auf die CAR-T-Zelltherapie an und zeigt ähnliche Nebenwirkungen wie jüngere Patient:innen. Ich denke, dass diese Präparate in den meisten Einrichtungen, die über die Kapazitäten zur Durchführung einer CAR-T-Zelltherapie verfügen, für ältere Patient:innen zunehmend verfügbar sein werden, wenn sich die Technologie weiterentwickelt und bessere Sicherheitsprofile bietet, ohne dass dabei die Wirksamkeit beeinträchtigt wird.

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD:

Dem stimme ich zu. Bislang sind die beiden zugelassenen CAR-T-Zell-Therapien für Patient:innen mit R/R DLBCL Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen-Maraleucel. Beide sind autolog und sind gegen CD19 gerichtet. Die Entwicklung neuer CAR-T-Zell-Therapien stützt sich auf unterschiedliche Wirkmechanismen. So sind beispielsweise Zamtocabtagen-Autoleucel, KITE-363 und Prizloncabtagen-Autoleucel autologe CAR-T-Zell-Therapien, die gleichzeitig gegen die Antigene CD19 und CD20 auf Krebszellen gerichtet sind. Zudem handelt es sich bei Cemacabtagen-Ansedleucel um eine gegen CD19 gerichtete allogene CAR-T-Zell-Therapie, die derzeit bei rezidiertem oder refraktärem großzelligem B-Zell-Lymphom untersucht wird. Im Zuge der kontinuierlichen Weiterentwicklung der CAR-T-Zell-Technologie und der Erforschung neuer Wirkstoffe der nächsten Generation in dieser Wirkstoffklasse sieht die Zukunft für unsere Patient:innen mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL weiterhin vielversprechend und spannend aus.

Wenn Sie die verfügbaren bispezifischen Antikörper und ADCs im Vergleich zu den bisherigen Berichten über CAR-T-Zell-Therapien betrachten, glauben Sie, dass Patient:innen mit DLBCL damit geheilt werden können?

Gilles Salles, MD, PhD:

Die Kombination von bispezifischen Antikörpern oder ADCs mit chemotherapeutischen Grundtherapien hat beeindruckende Ansprechraten und Sicherheitsprofile erzielt. Allerdings haben CAR-T-Zell-Therapien meiner Erfahrung nach bei Patient:innen mit DLBCL nachweislich ein Heilungspotenzial

gezeigt, während die Datenlage für bispezifische Antikörper – sei es bei alleiniger Anwendung oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen – noch nicht aussagekräftig ist.

Elizabeth Budde, MD, PhD:

Ich denke, dass die verfügbaren bispezifischen Antikörper und ADCs bei DLBCL ein Heilungspotenzial haben. So zeigten beispielsweise die Langzeit-Nachbeobachtungsergebnisse der Phase-III-Studie POLARIX, in der Polatuzumab-Vedotin plus R-CHP mit R-CHOP allein verglichen wurde, dass bei einigen Patient:innen nach fünfjähriger Behandlung mit Polatuzumab-Vedotin plus R-CHP anhaltende und dauerhafte vollständige Remissionen auftraten, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate ohne Progression von etwa 65 % und einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 82,3 %.

Die bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab werden zunehmend in die routinemäßige klinische Praxis der ambulanten Versorgung von Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL integriert. Mit zunehmender Vertrautheit des medizinischen Fachpersonals im Umgang mit den damit verbundenen Nebenwirkungen werden immer mehr Patient:innen diese Wirkstoffe erhalten. Allerdings bevorzugen viele Patient:innen CAR-T-Zell-Therapien, da diese in Form einer einmaligen Infusion verabreicht werden.

Glofitamab und Epcoritamab sind von der EMA und der FDA für Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL zugelassen. Odronextamab ist ein weiterer bispezifischer Antikörper, der von der EMA für die Anwendung bei Patienten mit DLBCL zugelassen ist. Diese drei bispezifischen Antikörper sind gegen CD20 und CD3 gerichtet. Ein neuartiger, in der Erprobung befindlicher bispezifischer Antikörper, Surovatamig, macht sich einen anderen Mechanismus zunutze und ist gegen CD19 und CD3 gerichtet. Eine erste Phase-I-Studie mit Surovatamig bei rezidiviertem/refraktärem DLBCL zeigte sehr ermutigende Ergebnisse. Bei intravenöser Verabreichung als Monotherapie in der Ziel-Dosis von 25 mg betrugen die Gesamtansprechrate und die vollständige Ansprechrate bei 13 Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL 77 % bzw. 54 %. Die Gesamtansprechraten bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL lagen je nach Ziel-Dosis bei 47 % für die Dosis von 7,2 mg, bei 59 % für die Dosis von 15 mg und bei 77 % für die Dosis von 25 mg. Bei allen Patient:innen, die Surovatamig in einer Zieldosis von 7,2–25 mg erhielten, wurde geschätzt, dass bei 91,2 % eine Remissionsdauer von 12 Monaten erreicht würde.

Zudem führte Surovatamig bei 11 Patient:innen mit einer Krankheitsprogression nach einer Behandlung mit einem CD20-gerichteten T-Zell-Engager zu einer vollständigen Remissionsrate von 45 %; bei 31 Patient:innen, bei Progression nach einer Anti-CD19-CAR-T-Zell-Therapie betrug demgegenüber die vollständige Remissionsrate 35 %. Diese Ergebnisse belegen eine bemerkenswerte Wirksamkeit.

Obwohl Surovatamig nach einer vorangegangenen Behandlung mit einem gegen CD20 gerichteten bispezifischen Antikörper oder einer gegen CD19 gerichteten CAR-T-Zell-Therapie als vielversprechende Salvage-Therapie erscheint, ist unklar, ob dieser T-Zell-Engager eine vergleichbare Wirksamkeit wie die CAR-T-Zell-Therapie aufweist. Derzeit sind die möglichen Mechanismen einer Resistenz gegenüber Surovatamig noch unbekannt; künftige Studien werden weitere Erkenntnisse zu den noch offenen Fragen hinsichtlich des Einsatzes dieses Wirkstoffs bei rezidiviertem oder refraktärem DLBCL liefern.

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD:

Dem stimme ich zu. Ohne direkte Vergleiche im Rahmen klinischer Studien werden wir diese Fragen nicht vollständig beantworten können. Es sind weitere Studien erforderlich, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von bispezifischen Antikörper- und [ADC-basierten Therapien](#) im Vergleich zur CAR-T-Zell-Therapie bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL untersucht werden, um mehr Aufschluss über die Rolle dieser Wirkstoffe zu gewinnen. Allerdings wird es schwierig sein, eine solche Studie zu konzipieren und durchzuführen, insbesondere aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauer mit diesen Wirkstoffen.

Welchen bispezifischen Antikörper würden Sie für Patient:innen mit DLBCL empfehlen, bei denen nach einer gegen CD19 gerichteten CAR-T-Zell-Therapie ein Rezidiv aufgetreten ist?

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD:

Nach einer Progression unter einer gegen CD19 gerichteten CAR-T-Zell-Therapie würde ich, sofern verfügbar, Glofitamab empfehlen, sofern die Erkrankung CD20-positiv ist. In der Phase-II-Studie LYSA zur Untersuchung von Glofitamab bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Fortschreiten der Erkrankung oder einem Rückfall unter einer CAR-T-Zell-Therapie betrug die Gesamtansprechrate 76 % bei einer vollständigen Remissionsrate von 46 % und einer medianen Ansprechdauer von 20 Monaten. Diese Ergebnisse sind durchaus ermutigend. Es bleibt jedoch die Frage, ob eine Konsolidierungstherapie mit allogener Transplantation eingebunden werden soll oder nicht.

Elizabeth Budde, MD, PhD:

Dem stimme ich zu. Meiner Meinung nach ist nach einer CAR-T-Zell-Therapie – außerhalb einer klinischen Studie – die Empfehlung eines bispezifischen Antikörpers als bevorzugte Drittlinientherapie die beste Behandlungsoption. Bei den meisten Patient:innen, die eine anschließende Remission erreichen, würde ich jedoch eine allogene Stammzelltransplantation nicht als Konsolidierungstherapie in Betracht ziehen.

Gilles Salles, MD, PhD:

Vor etwa zwei Jahren wäre eine allogene Stammzelltransplantation eine sinnvolle Option gewesen. Aktuelle Daten haben jedoch eindeutig gezeigt, dass Patient:innen, die vollständig auf einen T-Zellen-bindenden bispezifischen Antikörper angesprochen haben, eine langanhaltende Krankheitskontrolle erreichen können. Somit kommt eine allogene Stammzelltransplantation in diesem Szenario nur für eine Minderheit der Patient:innen als Option in Betracht.

Nutzen Sie das [interaktive Entscheidungshilfetool](#) auf der Website von Decera Clinical Education, um Ihre Therapieentscheidung für Patienten mit DLBCL mit den Empfehlungen von fünf renommierten Experten für verschiedene Krankheitsbilder Ihrer Wahl zu vergleichen!