



Positionspapier

Bispezifische T-Zell-Engager (BiTE)-Antikörper in der ambulanten Versorgung

Zusammenfassung

BiTE-Antikörper stellen eine zunehmend wichtige Therapieoption in der Hämatologie und Onkologie dar. Die Versorgung der Patientinnen und Patienten (Pat.) kann ambulant erfolgen. Für einen qualitätsgesicherten Einsatz sind folgende Voraussetzungen erforderlich:

- Indikationsstellung in einem interdisziplinären Tumorboard
- spezifische Kenntnisse in der Diagnostik und Therapie von Nebenwirkungen der jeweiligen Produkte
- gezielte Aufklärung der Pat. zur Wahrnehmung von Nebenwirkungen sowie Information über Anlaufstellen beim Auftreten von Symptomen
- formale intersektorale Kooperation zwischen der ambulanten Institution und einer klinischen Einrichtung, die über Erfahrung in der Therapie von Nebenwirkungen wie Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) verfügt.
- Verfügbarkeit und Kostenerstattung von Tocilizumab zum notfallmäßigen Einsatz im ambulanten Bereich.

Einleitung

Monoklonale Antikörper (MoAk) haben die Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen in den letzten 30 Jahren radikal verändert und die Prognose vieler Patientinnen und Patienten (Pat.) signifikant verbessert. Die Therapie mit MoAK wird bei den meisten Pat. ambulant durchgeführt.

Eine Weiterentwicklung sind multispezifische Antikörper. Sie binden gleichzeitig an zwei oder mehr Antigene, entweder auf der Oberfläche derselben Zelle (z. B. Amivantamab), auf unterschiedlichen Zellen (z. B. Bispezifische T-Zell-Engager, BiTE), an Proteine (z. B. Emicizumab), oder beides (z. B. Tebentafusp).

Von besonderer Relevanz in der Versorgung ist der Einsatz der BiTE-Antikörper aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit, der rasch zunehmenden Zahl an Zulassungen und der Besonderheit ihrer Nebenwirkungen durch die Aktivierung des Immunsystems.

Stand des Wissens

Eine Liste aktuell relevanter BiTE-Antikörper ist in Tabelle 1 zusammengestellt.

Substanz	Handelsname	Indikation	Zielstruktur	EMA ¹	D ²	Anmerkungen
Blinatumomab	Blincyto®	ALL, mehrere Indikationen	CD3 x CD19	2015 - 2024	2015	
Catumaxomab	Korjuno®	Ascites	CD3 x EpCAM	2025		frühere Zulassung als Removab®
Elranatamab	Elrexfio®	MM ³	CD3 x CD20	2023	2024	
Epcoritamab	Tepkinly®	DLBCL ³	CD3 x CD20	2023	2023	
Epcoritamab	Tepkinly®	FL ³	CD3 x CD20	2024	2024	
Glofitamab	Columvi®	DLBCL ³	CD3 x CD20	2023	2023	
Glofitamab mit Chemotherapie	Columvi®	DLBCL ³	CD3 x CD20	2025	2025	
Linvoseltamab	Lynozific®	MM ³	CD3 x BCMA	2025		
Mosunetuzumab	Lunsumio®	FL ³	CD3 x CD20	2022	2022	
Odronextamab	Ordspano®	FL ³	CD3 x CD20	2024	2025	
Odronextamab	Ordspano®	DLBCL ³	CD3 x CD20	2024	2025	
Talquetamab	Talvey®	MM ³	CD3 x GPRC5D	2023	2023	
Tarlatamab	Imdelltra®	SCLC ³	CD3 x DLL3			2024 FDA Zulassung
Teclistamab	Tecvayli®	MM ³	CD3 x BCMA	2022	2023	

¹ Zulassung für die EU; ² Markteinführung in Deutschland; ³ Abkürzungen: ALL – Akute Lymphatische Leukämie; DLBCL – Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom, FL – Follikuläres Lymphom, MM – Multiples Lymphom, SCLC – kleinzelliges Lungenkarzinom;

Indikationsstellung

Die Indikationsstellung erfolgt entsprechend den aktuellen Leitlinien [1, 2] unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungsbedingungen. Derzeit erfolgt der Einsatz vor allem bei Pat. mit rezidivierender / refraktärer Erkrankung. BiTE-Antikörper sind Bestandteil eines therapeutischen Gesamtkonzeptes. Da die Zielstrukturen von BiTE-Antikörper und anderen immuntherapeutischen Konzepten wie den CAR-T Zellen identisch sein können, ist bei der Indikationsstellung auch die mögliche Sequenz unterschiedlicher Immuntherapien zu berücksichtigen. Daraus resultiert:

- Die Indikation zur Therapie mit BiTE-Antikörper soll in einem interdisziplinären Tumorboard diskutiert, konsentiert und dokumentiert werden.

Management von Nebenwirkungen

Im Vordergrund der Nebenwirkungen von BiTE-Antikörper stehen immunvermittelte Symptome und Krankheitsbilder sowie Infektionen. Inzidenz und Schweregrad sind abhängig von der Indikation, dem Applikationsschema des jeweiligen Antikörpers und haben einen Bezug zu individuellen Parametern des Pat. wie Alter, Erkrankungslast, Vorerkrankungen u. a. [3, 4].

Von besonderer Relevanz ist die frühzeitige Erkennung und Behandlung kritischer Nebenwirkungen wie dem Cytokine-Release-Syndroms (CRS), dem Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrom (ICANS) und von Infektionen. Als Langzeittoxizität ist u. a. eine persistierende Hypogammaglobulinämie zu beachten.

Daraus resultiert für die Anwendung von BiTE-Antikörper:

- spezifische Kenntnisse in der Diagnostik und Therapie von Nebenwirkungen der jeweiligen Produkte
- gezielte Aufklärung der Pat. im Erkennen der Nebenwirkungen und Information über Anlaufstellen beim Auftreten von Symptomen
- formale intersektorale Kooperation zwischen der Praxis und einer klinischen Einrichtung, die über Erfahrung in der Therapie von CRS und ICANS verfügt.

Ein hochwirksames Arzneimittel bei der Behandlung von schweren immunvermittelten Nebenwirkungen von BiTE-Antikörper ist Tocilizumab (RoActemra®), ein humanisierter monoklonaler Anti-Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper. Er ist zugelassen für die Behandlung eines CRS im Rahmen der CAR-T Zelltherapie und führte hier zur signifikanten Senkung von Morbidität und Mortalität. Tocilizumab ist ebenfalls wirksam beim BiTE-Antikörper-induzierten CRS und ist Bestandteil aktueller Leitlinien [5-7]. Daraus resultiert:

- Verfügbarkeit und Kostenerstattung von Tocilizumab beim Einsatz im ambulanten Bereich zur Therapie des CRS. Die Indikation besteht bei CRS \geq Grad 2 und kann bei entsprechender Symptomatik wie raschem CRS Beginn, hohem Fieber oder relevanten Komorbiditäten auch im Grad 1 erwogen werden. Eine individuelle Antragstellung im Sinne eines Off-Label-Use ist in einer Notfallsituation nicht möglich.

Im mittelfristigen Behandlungsablauf stehen infektiologische Komplikationen im Vordergrund. Daraus resultiert:

- Kenntnis von infektiologischen, ggfs. atypischen Komplikationen als Voraussetzung für rasche und gezielte Therapie
- Durch die teils langanhaltende und tiefe B-Zell-Depletion ist die konsekutive Hypogammaglobulinämie eine häufige Langzeit-Nebenwirkung der Therapie mit BiTE-Antikörpern. Hieraus resultiert ein erhöhtes Risiko für Infekt komplikationen, z.B. für Infekte der oberen Atemwege. Im Falle von persistierend niedrigen IgG-Werten im Serum <4 g/l und rezidivierenden, schweren Infektionen wird eine Substitutionstherapie empfohlen, entsprechend den Empfehlungen der EMA [8]. Bei rezidivierenden Infekten und IgG-Werten von 4-6 g/l sollte eine Substitution ebenfalls erwogen werden. Bei Pat. mit IgG-Werten im Serum <4 g/l ohne rezidivierende Infektionen oder bei Werten von 4-6 g/l, die mit rezidivierenden Infekten einhergehen, sollte eine Substitution ebenfalls mit dem Ziel der Infektvermeidung erwogen werden. Diese Empfehlung stützt sich auf retrospektive Auswertungen. Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien stehen aus. Der Einsatz erfolgt im Off-Label-Use.

Bezüglich des spezifischen Umgangs mit Infektionen verweisen wir auch auf das aktuelle Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) [[AGIHO \(Infektionen\) — Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und med. Onkologie e.V.](#)]

Referenzen

1. Leitlinien AWMF zu Indikationen, [AWMF Leitlinienregister](#)
2. Leitlinien ONKOPEDIA zu Indikationen, [Leitlinien — Onkopedia](#)
3. Leitlinie AWMF zu Nebenwirkungsmanagement, [AWMF Leitlinienregister](#)
4. Leitlinie ONKOPEDIA zu Nebenwirkungsmanagement, [CAR-T Zellen: Management von Nebenwirkungen — Onkopedia](#)

5. Crombie JL, Graff T, Falchi L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3xCD20 bispecific antibody therapy. *Blood* 143: 1565-1575, 2024. DOI: [10.1182/blood.2023022432](https://doi.org/10.1182/blood.2023022432)
6. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 25: 625-638, 2019. DOI: [10.1016/j.bbmt.2018.12.758](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758)
7. Santomasso BD, Nastoupil LJ, Adkins S, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 39: 3978-3992, 2021. DOI: [10.1200/JCO.21.01992](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01992)
8. Le RQ, Li L, Yuan W. et al. FDA approval summary: Tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T-cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist* 23: 943-947, 2018. DOI: [10.1634/theoncologist.2018-0028](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0028)

Arbeitsgruppe (alphabetische Reihenfolge)

Prof. Dr. Annalen Bleckmann (Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Münster)

Prof. Dr. Björn Chapuy (Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin)

Prof. Dr. Kai Hübel (Universitätsklinikum, Köln), federführend

Prof. Dr. Gerald Illerhaus (Klinikum Stuttgart)

PD Dr. Thomas Illmer (BAG Hämatologie-Onkologie, Dresden), federführend

PD Dr. Maximilian Merz (Universitätsklinikum, Leipzig)

Prof. Dr. Christina Rieger (Hämatologie Onkologie, Germering)

Prof. Dr. Marion Subklewe (Klinikum der Universität, München)

Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO, Charité Campus Virchow, Berlin), federführend