

## Wie funktioniert Immuntherapie?

Prof. Dr. Hermann Einsele, Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Oberdürrbacher Straße 6, Haus A4, 97080 Würzburg, E-Mail: [einsele\\_h@ukw.de](mailto:einsele_h@ukw.de)

Nach der Diagnose einer Krebserkrankung stellen sich viele Patienten die Frage, warum ihr Immunsystem den Tumor nicht zu kontrollieren vermag, obwohl Infektionen - wenn auch vielleicht weniger effektiv als früher - bekämpft werden. Hierfür gibt es mehrere Gründe:

1. Der Körper enthält zu wenige funktionsfähige Immunzellen, die den Tumor zu erkennen vermögen.
2. Der Tumor verhindert, dass Immunzellen in das Tumorgewebe gelangen, indem er schwache Immunsignale aussendet und nur wenige Signalproteine ausschüttet, die die Immunzellen zum Tumor leiten (Chemokine).
3. Der Tumor vermag Immunzellen abzuschalten,
  - indem er Substanzen ausschüttet, die die Aktivität der Immunzellen hemmen (negative Immunregulatoren)
  - indem er Rezeptoren bildet, die den Kontakt mit den Immunzellen einschränken oder verhindern und somit deren Funktion unterbinden
  - indem er Enzyme und Zellen aktiviert, die die Immunzellen hemmen.

Somit lässt sich ein Tumor nicht nur durch die Abtötung der Tumorzellen mithilfe von Zytostatika bekämpfen, sondern auch durch die Aktivierung des Immunsystems. Diesem Ansatz folgt die Immuntherapie. Hierunter werden alle Behandlungsansätze verstanden, die Bestandteile oder Mechanismen des Immunsystems nutzen, um die bösartigen Zellen zu bekämpfen. Zu diesen Therapieansätzen zählen:

- Monoklonale Antikörper
- Immunkonjugate
- Blockade der Checkpoints
- Bispezifische Antikörper
- HemiBodies
- CAR-T-Zell-Therapie

Mithilfe dieser Therapien können heute eine Vielzahl von Krebsarten bekämpft werden.

### Monoklonale Antikörper, Immunkonjugate

Monoklonale Antikörper werden bereits seit vielen Jahren in der Krebstherapie genutzt. Die einzelnen Antikörper werden von einem einzigen, genetisch identischen Zellklon gebildet und richten sich gegen eine Oberflächenstruktur auf den Krebszellen. Beispiele hierfür sind die Strukturen CD19 und CD20 auf den B-Lymphozyten. Binden monoklonale Antikörper über diese Oberflächenstrukturen an die Krebszellen, wird das Immunsystem aktiviert. Die bösartigen Zellen werden abgebaut.

An monoklonale Antikörper kann auch ein Zytostatikum angehängt werden, das nach Anbindung des Antikörpers an die Krebszelle in die Zelle übertragen wird und diese abtötet (sogenannte Immunkonjugate).

Für die Behandlung hämatologischer Krebserkrankungen stehen verschiedene monoklonale Antikörper, Immunkonjugate und auch bispezifische Antikörper (S. 2), zur Verfügung (s. Tabelle 1).

**Tab. 1: Zugelassene monoklonale Antikörper (A), bispezifische Antikörper (B) und Immunkonjugate (I) für hämatologische Krebserkrankungen**

Hämatologische Krebserkrankung	Wirkstoff
Akute Lymphatische Leukämie (ALL)	– Blinatumomab (B) – Inotuzumab Ozogamicin (I)
Akute Myeloische Leukämie (AML)	– Gemtuzumab Ozogamicin (I)
Hodgkin Lymphom, Systemisches Anaplastisch-großzelliges Lymphom (sALCL), Kutane T-Zell-Lymphom (CTCL)	– Brentuximab Vedotin (I)
Diverse Non-Hodgkin-Lymphome (inkl. CLL)	– Rituximab (A) – Obinutuzumab (A)
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	– Polatuzumab vedotin (I) – Tafasitamab (A)
Follikuläres Lymphom	– Mosunetuzumab (B)
Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL)	– Mogamulizumab (A)
Multiples Myelom	– Daratumumab (A) – Isatuximab (A) – Belantamab mafodotin (I) – Teclistamab (B)

## Checkpoint-Blockade

Ein Tumor vermag die Aktivität von T-Lymphozyten als Teil des Immunsystems zu reduzieren bzw. auszuschalten und so seine Bekämpfung durch den Körper zu verhindern. Hierfür bildet er Strukturen auf seiner Oberfläche, die zu Rezeptoren auf der Oberfläche der T-Zellen passen; diese Bindung löst sodann die Inaktivierung der T-Zellen aus. Zu diesen sogenannten Checkpoints gehören u.a. die Rezeptoren CTLA-4 und PD-1 auf der T-Zelle sowie die Oberflächenstruktur PD-L1 auf der Krebszelle.

Die Inaktivierung der T-Zellen durch die Bindung an die Tumorzelle lässt sich durch monoklonale Antikörper aufheben, die sich an die Rezeptoren der T-Zellen oder alternativ die Strukturen auf den Krebszellen anlagern und somit die inaktivierende Bindung hemmen. Mithilfe der Checkpoint-Hemmstoffe lassen sich eine Vielzahl an Krebserkrankungen behandeln. Mit sehr guter Wirkung werden sie eingesetzt bei Schwarzem Hautkrebs (Melanom), nicht-kleinzelligem Lungenkrebs, Nierenzell- und Blasen-Karzinom, Endometriums-Karzinom, bestimmten Formen des Brustkrebses sowie des Darm- und Enddarmkrebses. Beim

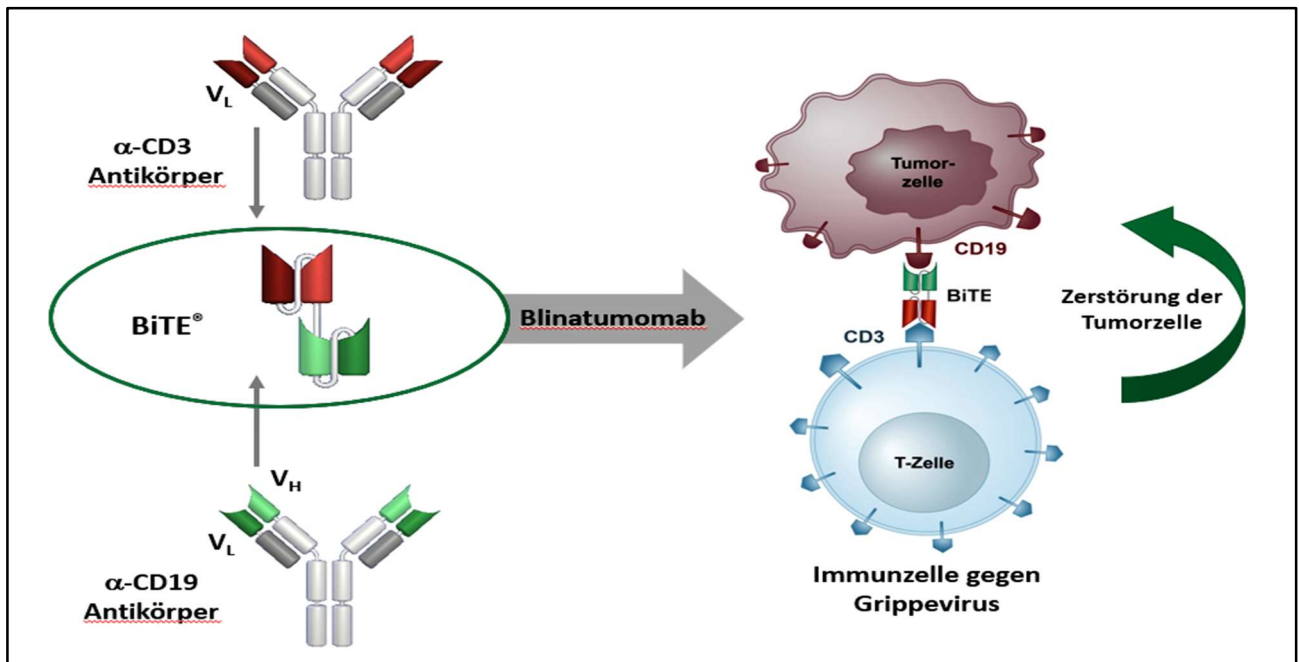
**Tab. 2: Monoklonale Antikörper gegen Checkpoints zwischen T-Zelle und Krebszelle in Abhängigkeit von der Krebserkrankung**

Krebserkrankung	Checkpoint-Hemmer	Struktur der Checkpoints
Morbus Hodgkin	Pembrolizumab	PD-1
	Nivolumab	PD-1
Primäres Mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL)	Pembrolizumab	PD-1
Melanom	Ipilimumab	CTLA-4
	Atezolizumab	PD-L1
	Durvalumab	PD-L1
Nierenkrebs	Ipilimumab	CTLA-4
Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs	Ipilimumab	CTLA-4
	Durvalumab	PD-L1
Kleinzelliger Lungenkrebs	Atezolizumab	PD-L1
	Durvalumab	PD-L1
Darmkrebs	Ipilimumab	CTLA-4

Hodgkin Lymphom und Primärem Mediastinales B-Zell-Lymphom werden Checkpoint-Hemmstoffe insbesondere bei Rückfall oder fehlendem Ansprechen auf die vorherige Therapie eingesetzt. Dabei bestimmt die Ansprechtiefe die langfristige Krankheitskontrolle. Eine Übersicht über die Checkpoint-Inhibitoren sowie die behandelten Krebserkrankungen gibt Tabelle 2. Unter der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und auch Todesfälle nicht auszuschließen. Die Nebenwirkungen werden vor allem durch die arzneimittelbedingte Aktivierung des Immunsystems hervorgerufen. D.h. es kann zu Autoimmunreaktionen kommen, von denen verschiedene Organe betroffen sind. Entsprechend sind die Patienten sorgfältig und gezielt auszuwählen, die Betreuung durch verschiedene ärztliche Fachbereiche ist zu gewährleisten und ein optimales Nebenwirkungsmanagement ist durchzuführen.

## Bispezifische Antikörper

Ein weiterer Ansatz zur Krebsbekämpfung im Bereich der Immuntherapie sind bispezifische Antikörper, die am Universitätsklinikum Würzburg klinisch entwickelt wurden und heute die Bezeichnung BiTE®-Antikörper (bispecific T-Zell-Engagers) tragen. Diese Antikörper enthalten die bindenden Teile von zwei unterschiedlichen monoklonalen Antikörpern und



**Abb. 1: BiTE® Moleküle - bispezifischer Antikörper mit Blinatumomab als Beispiel**

© Prof. Dr. Hermann Einsele, Universitätsklinikum Würzburg

können so zwei verschiedene Oberflächenstrukturen erkennen und diese miteinander verbinden. Entsprechend können über bispezifische Antikörper Krebszellen an hochaktive T-Zellen des Immunsystems gebunden werden. Hierdurch wird die Immunzelle neu programmiert und zerstört die Krebszelle. Auf diese Weise entstehen mehr tumorreaktive Immunzellen. Die Wirkungsweise des bispezifischen Antikörpers ist in Abbildung 1 mit Blinatumomab als Beispiel festgehalten.

Der bispezifische Antikörper Blinatumomab verbindet über die Oberflächenstruktur CD19 auf der Leukämiezelle und die Oberflächenstruktur CD 3 auf einer T-Zelle die Leukämiezelle mit der T-Zelle; in Folge zerstört diese die Leukämiezelle. Es kommt es zu einer raschen Vermehrung der Immunzellen. Die Zahl der Immunzellen geht jedoch schnell zurück, sodass Blinatumomab während der Therapie kontinuierlich mittels Infusion verabreicht werden muss.

Blinatumomab ist in Deutschland seit 2015 zur Behandlung von Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL) zugelassen. Diese Zulassung umfasst die Konsolidierung nach der Induktions- und Reinduktionstherapie, die Behandlung einer minimalen Resterkrankung sowie die Behandlung eines Rückfalls.

Bislang ist Blinatumomab lediglich für die Behandlung der ALL zugelassen. Einige Studien - im Sinne eines off-label-use des Arzneimittels

- zeigen, dass das Medikament auch bei rückfällig gewordenen oder auf die Behandlung nicht ansprechenden und als „austherapiert“ geltenden Patienten mit den Non-Hodgkin-Lymphomen Follikuläres Lymphom, Mantelzell-Lymphom und Diffuses Großzelliges B-Zell-Lymphom wirksam ist. Bei vielen Patienten konnte ein langes Ansprechen erreicht werden. Die längste und noch andauernde Remission beträgt mehr als 10 Jahre bei einem Patienten mit Follikulärem Lymphom. Tendenziell ist die Wirkung von Blinatumomab bei indolenten Lymphomen etwas stärker als bei aggressiven Lymphomen.

Die Zulassung des bispezifischen Antikörpers Mosunetuzumab, der über eine Verbindung der Oberflächenstruktur CD3 auf der T-Zelle und der Oberflächenstruktur CD20 auf der Lymphomzelle die Abtötung der Lymphomzelle hervorruft, ist in der EU im Juni 2022 für Patienten mit Follikulärem Lymphom mit zwei oder mehr vorherigen systemischen Therapien erfolgt. Generell zeigt Mosunetuzumab ein gutes Ansprechen bei stark vorbehandelten Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen.

Eine vor allem in Würzburg durchgeführte Pilot-Studie untersucht den bispezifischen Antikörper AMG420 in der Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom nach Rückfall oder Nicht-Ansprechen auf die Vortherapie. Diese Substanz verbindet die Oberflächenstruktur BCMA auf der Myelomzelle mit der Oberflächenstruktur CD3 auf der T-Zelle und löst so die Abtötung der Myelomzelle durch die T-

Zelle aus. Die meisten in die Studie einbezogenen Patienten sprachen gut auf die Behandlung an; bei einigen dauerte das Ansprechen mehr als ein Jahr an. Weitere BCMA-gerichtete bispezifische Antikörper sind in der späten klinischen Entwicklung - der erste, Teclistamab, wurde bereits von den Aufsichtsbehörden zugelassen.

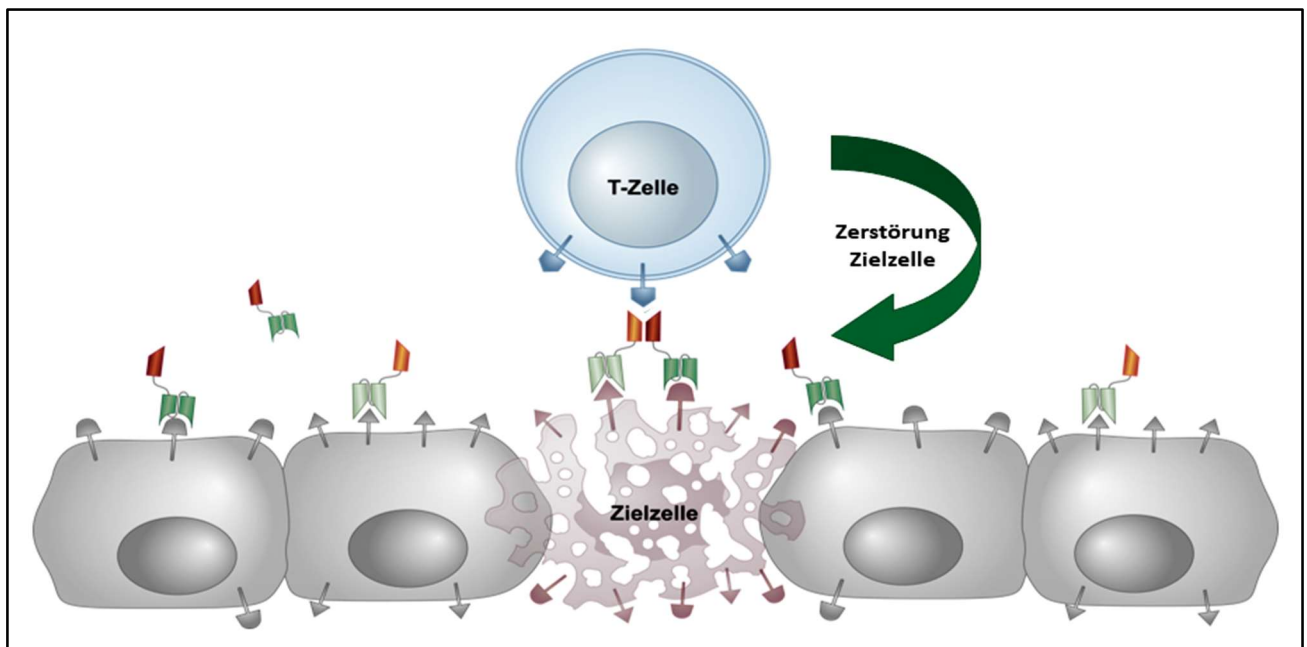
Die bispezifischen Antikörper der ersten Generation werden rasch abgebaut, sodass nach 1 bis 4 Stunden nur noch die Hälfte des verabreichten Wirkstoffs im Körper vorliegt. Entsprechend sind diese Antikörper für die Dauer der Therapie kontinuierlich anzuwenden. Dies bedeutet eine vierwöchige Anwendung der Antikörper mit einer nachfolgenden zweiwöchigen Pause. Um diese kontinuierliche Anwendung zu umgehen, wurde ein weiterer Antikörperteil (Fc) in den bispezifischen Antikörper AMG420 eingefügt. Dieser Antikörper wurde sodann als AMG 701 bezeichnet. Durch diese Modifikation wird der Antikörperabbau deutlich verzögert. Nach 7 Tagen liegt noch die Hälfte des Wirkstoffs vor; der Antikörper muss lediglich einmal wöchentlich verabreicht werden.

Zu den bispezifischen Antikörpern, die lediglich einmal wöchentlich angewendet werden, zählen die Wirkstoffe Teclistamab, Elranatamab, REGN5458 und ABBV-383/TNB-383B. Diese verbinden die Oberflächenstruktur

BCMA auf Myelomzellen mit der Oberflächenstruktur CD3 auf T-Zellen. Die Wirkung dieser Antikörper wird vorwiegend an Patienten mit Multiplem Myelom untersucht, die bereits drei Rückfälle - u.a. auch nach Anwendung von CAR-T-Zellen (s. unten) - erlitten haben. Alle Antikörper zeigen bei den meisten Patienten eine Wirkung. Die höchste Ansprechrate (ORR) wurde mit ABBV-383/TNB-383B erreicht.

Wie auch andere Medikamente haben bispezifische Antikörper teilweise ausgeprägte Nebenwirkungen. Zu nennen ist zum einen das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine-release syndrome (CRS)). Durch die sehr starke Aktivierung des Immunsystems im Zuge der Antikörperanwendung werden Botenstoffe freigesetzt, durch die die Patienten hohes Fieber, Infekte und Kreislaufstörungen wie einen sehr niedrigen Blutdruck entwickeln können. Eine Behandlung auf der Intensivstation kann erforderlich sein.

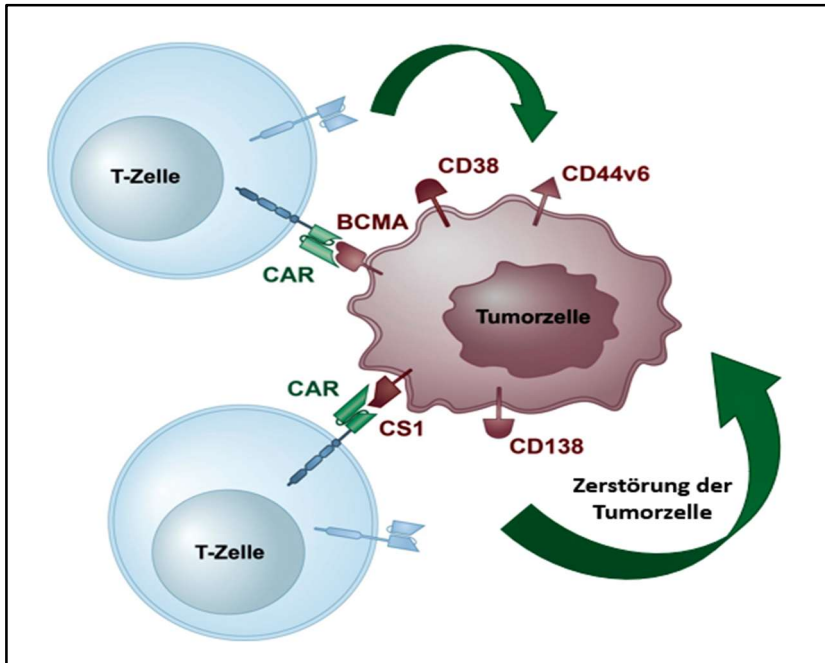
Darüber hinaus kann eine Schädigung der Nerven (Neurotoxizität) auftreten. Die Patienten entwickeln neurologische Störungen, insbesondere Sprachstörungen, Gedächtnisstörungen und Bewusstseinsverlust bis hin zu Krampfanfällen. Diese Nebenwirkungen bilden sich in den meisten Fällen zurück.



**Abb. 2: HemiBodies**

Die T-Zellen werden für die Abtötung der Tumorzellen aktiviert, indem diese über modifizierte bispezifische Antikörper an die Tumorzellen gebunden werden. Die modifizierten bispezifischen Antikörper (HemiBodies) weisen eine ganze Antikörperbindungseinheit für die Bindung an die Tumorzelle und eine halbe Antikörperbindungseinheit für die Bindung an die T-Zelle auf. Werden zwei verschiedene HemiBodies eingesetzt, bilden diese zusammen eine Antikörperbindungseinheit für die Bindung an die T-Zellen. Die T-Zellen werden in der Folge aktiv.

© Prof. Dr. Hermann Einsele, Universitätsklinikum Würzburg



**Abb. 3: Funktion der CAR T-Zell-Therapie**

© Prof. Dr. Hermann Einsele, Universitätsklinikum Würzburg

## HemiBodies

Die genannten bispezifischen Antikörper greifen an einer Oberflächenstruktur der Krebszelle an. Diese Strukturen finden sich häufig auch auf anderen Körperzellen, sodass die Antikörper selten spezifisch sind, es zu einer unspezifischen Aktivierung des T-Zell-Systems kommt und Nebenwirkungen auftreten. Um eine höhere Spezifität der Antikörper zu erzielen sowie die unspezifische Aktivierung des T-Zell-Systems und die Nebenwirkungen zu verringern, wurden seitens des Universitätsklinikums Würzburg HemiBodies entwickelt. Diese Antikörper enthalten eine Einheit zur Bindung an eine Oberflächenstruktur der Krebszelle sowie eine halbe Einheit für die Bindung an die Oberflächenstruktur der T-Zelle. Werden zwei HemiBodies genutzt, die an verschiedene Oberflächenstrukturen des gleichen Tumorzelltyps binden und zusammen die Einheit für die Bindung an die Oberflächenstruktur der T-Zelle bilden, können die HemiBodies die T-Zelle für die Abtötung der Krebszelle aktivieren. Dieser Vorgang ist deutlich spezifischer als die Zellabtötung durch übliche bispezifische Antikörper. Einen Überblick über die Wirkungsweise von HemiBodies gibt Abbildung 2.

HemiBodies sind ein neuer und aktueller Forschungsansatz des Universitätsklinikums Würzburg. Momentan werden Studien zur Wirkung der HemiBodies beim Multiplen Myelom und bei Tumoren des Magen-Darm-Trakts initiiert.

## CAR-T-Zell-Therapie

Bei der CAR-T-Zell-Therapie werden körpereigene und funktionsfähige T-Zell-Zellen aus dem Blut des an Krebs Erkrankten entnommen. Diese werden genetisch dahingehend verändert, dass sie einen Rezeptor auf ihren Zelloberflächen bilden, der die Krebszellen erkennt. Sodann werden diese CAR-T-Zellen vermehrt und dem Erkrankten nach einer milden Chemotherapie über die Vene gegeben.

Nach der Etablierung im Körper vermögen die CAR-T-Zellen an die Krebszellen zu binden und diese abzutöten. Die maximale Effektivität wird jedoch erst nach Wochen bis Monaten erreicht. Die CAR-T-Zellen verbleiben lebenslang im Körper. Man geht davon aus, dass sie eventuell noch im Körper verbliebene Krebszellen abtöten und dadurch einem Rückfall der Erkrankung entgegenwirken. Eine Übersicht über den Aufbau der CAR-T-Zellen als eine personalisierte Immuntherapie und deren Wirkung gibt Abbildung 3.

Bislang sind in Deutschland sechs CAR-T-Zell-Produkte für die Behandlung folgender Erkrankungen bei Rückfällen oder bei Nicht-Ansprechen auf die Behandlung zugelassen:

- Akute Lymphatische Leukämie (ALL)
- Diffus Großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)
- Primär Mediastinales Großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL)
- Mantelzell-Lymphom
- Follikuläres Lymphom
- Multiples Myelom



Viele Patienten sprechen auf die CAR T-Zell-Therapie gut an. Ein Teil der Patienten scheint sogar geheilt werden zu können.

Vor diesem Hintergrund finden verstärkt Studien zur Anwendung der CAR-T-Zell-Therapie auch in früheren Therapielinien oder sogar als Ersttherapie statt. Die ersten Ergebnisse sind vielversprechend, sodass mittelfristig auch für die frühe Anwendung Zulassungen zu erwarten sind.

Auch die CAR-T-Zell-Therapie hat Nebenwirkungen. So können wie bei den bispezifischen Antikörpern das Zytokinfreisetzungssyndrom sowie Neurotoxizität auftreten. Um diese Nebenwirkungen zu mindern, ist eine Überlegung, die CAR-T-Zellen zeitweilig und reversibel zu hemmen. Diese Hemmung lässt sich durch die Minderung der Aktivität der Tyrosinkinase in den CAR-T-Zellen erzielen, da die Information, dass die CAR-T-Zellen an Tumorzellen gebunden haben, über Tyrosinkinase weitergeleitet wird. Entsprechend können Tyrosinkinase-Hemmstoffe wie beispielsweise Dasatinib CAR T-Zellen „ausschalten“. Von Bedeutung ist, dass durch die Inaktivierung und Aktivierung der CAR-T-Zellen eine bessere Wirkung gegen den Tumor erzielt wird. Die Erschöpfung der CAR-T-Zellen wird vermindert und ihre Wirkdauer wird verlängert.

Eine besondere Herausforderung bei der Nutzung von CAR-T-Zellen und bispezifischen Antikörpern ist der Verlust der Strukturen auf den Krebszellen, an die die Antikörper oder CAR-T-Zellen binden. Durch diesen Verlust verlieren die Immuntherapien ihre Wirkung und es kann zu Rückfällen kommen. Die entsprechenden genetischen Veränderungen in den Krebszellen werden mithilfe der Durchmusterung des gesamten Erbgutes dieser Zellen ermittelt. Behandeln lassen sich solche Rückfälle durch eine weitere CAR-T-Zell-Therapie oder bispezifische Antikörper, die eine andere Zielstruktur auf den Krebszellen adressieren. Es gibt sehr viele alternative Strukturen auf den Krebszellen. Beispiele sind CD22 auf den B-Zellen (relevant bei Lymphomen) und SLAMF7 auf Plasmazellen (relevant beim Multiplen Myelom).

Aktuell werden weltweit Studien zur CAR-T-Zell-Therapie durchgeführt. Der Schwerpunkt mit ca. der Hälfte der Studien liegt in China, gefolgt von den USA. Sodann folgt mit deutlichem Abstand Europa.

Am Universitätsklinikum in Würzburg werden aktuell Studien mit einer optimierten CAR-T-

Zell-Therapie zur Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom, Akuter Myeloischer Leukämie (AML) sowie verschiedenen soliden Tumoren durchgeführt. Weitere Studien, an denen das Universitätsklinikum Würzburg beteiligt ist, befassen sich mit dem Einsatz von CAR-T-Zellen, die unter Nutzung neuer Gentransferverfahren hergestellt werden und somit die Übertragung der CAR-T-Zellen zu einem deutlich früheren Zeitpunkt als bisher erlauben. Ein Zeitraum von mehreren Wochen bis zur Rückübertragung der Zellen ist bei aggressiven Tumoren oft zu lang.

Ein weiterer Ansatz zur Optimierung CAR-T-Zell-Therapie, der in Zukunft möglicherweise zum Einsatz kommen wird, besteht darin, mehrere Zielstrukturen der Tumorzelle gleichzeitig anzugreifen - dies kann über die gleichzeitige Bildung und Nutzung mehrerer CAR-T-Zellen erfolgen.

## Glossar

### **Antikörperteil Fc**

Antikörperteil, der die konstanten Molekülteile enthält

### **Autoimmunreaktion**

Angriff von eigenen Zellen oder Geweben durch das körpereigene Immunsystem

### **BCMA**

Oberflächenstruktur auf Plasmazellen und insbesondere auf Myelomzellen; B-cell maturation antigen

### **Bispezifische Antikörper**

bestehen aus Bestandteilen von zwei unterschiedlichen monoklonalen Antikörpern und stellen eine Verbindung zwischen einer Tumorzelle und einer Immunzelle mit zelltötender Aktivität her

### **CAR**

chimärer Antigenrezeptor

### **CAR T-Zelltherapie**

Die CAR-T-Zell-Therapie ist eine Krebsimmuntherapie, bei der die T-Zellen des Patienten entnommen und gentechnisch so verändert werden, dass sie nach Rückgabe in den Patienten Krebszellen erkennen und abtöten können.

### **CD 3**

Oberflächenstruktur auf T-Lymphozyten; cluster of differentiation 3

### **CD19**

Oberflächenstruktur auf B-Lymphozyten; cluster of differentiation 19

**CD20**

Oberflächenstruktur auf B-Lymphozyten; cluster of differentiation 20

**CD22**

Oberflächenstruktur auf B-Lymphozyten; cluster of differentiation 22

**Checkpoint (Immun-Checkpoint)**

Rezeptoren, die die Immunreaktion modulieren

**Chemokine**

Signalstoffe, die Immunzellen zum Tumor leiten

**CLL**

Chronische Lymphatische Leukämie

**CRS (Cytokine-release syndrome)**

Das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) ist eine unerwünschte systemische Wirkung der Krebstherapie, die sich in Form grippeähnlicher Symptome, aber auch in sehr schweren Verlaufsformen wie hohes Fieber, Infekten, Kreislaufunktionsstörungen, einem sehr niedrigen Blutdruck äußern kann. Das CRS stellt einen onkologischen Notfall dar.

**CTCL**

Kutane T-Zell-Lymphome, Haut-Lymphome

**CTLA-4**

an der Immunregulation beteiligtes Oberflächenprotein auf T-Zellen; cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4

**DLBCL**

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

**Enzym**

Protein, das bestimmte biochemische Reaktionen unterstützt

**Immunkonjugat**

Antikörper, der an einen Wirkstoff, z.B. ein Zytostatikum, gekoppelt ist

**indolente Lymphome**

langsam wachsende Lymphome

**Induktionstherapie**

initial intensive Behandlung eines Tumors mit dem Ziel, ein möglichst vollständiges Ansprechen zu erreichen

**Inhibitoren**

Hemmstoffe

**Konsolidierung**

Therapie zur Festigung des durch die vorangegangene Behandlung erreichten Therapieerfolges

**minimale Resterkrankung**

geringe Anzahl verbleibender Tumorzellen nach einer Behandlung (Minimal Residual Disease, MRD)

**Neurotoxizität**

schädliche Veränderung der Struktur und/oder der Funktion des Nervensystems

**off-label-use**

die Zulassung überschreitender Einsatz eines Arzneimittels

**ORR (Overall Response Rate)**

Anteil der Patienten mit objektiver Tumorreduktion, Maß für die maximale Wirksamkeit einer Therapie

**PD-1**

programmed cell death protein 1; an der Immunregulation beteiligtes Oberflächenprotein auf T-Zellen

**PD-L1**

programmed death-ligand 1; die Immunregulation beeinflussendes Oberflächenprotein auf der Krebszelle

**Reinduktionstherapie**

Wiederholung der Induktionstherapie bei Erkrankungsrückfall oder Nicht-Ansprechen auf die erste Induktionstherapie

**Remission**

Nachlassen von Krankheitssymptomen

**Rezeptoren**

Strukturen auf den Zelloberflächen, die Reize aufnehmen und Signale hierzu weiterleiten

**sALCL**

systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom

**SLAMF7**

Oberflächenstruktur auf Plasmazellen und insbesondere auf Myelomzellen; signaling lymphocyte activation molecule F7

**systemisch**

den gesamten Organismus betreffend

**Tyrosinkinase**

Enzym für die Signalübertragung, mit der Funktion eines „Schalters“ für viele Zellprozesse.

**Zytostatikum**

natürliche oder synthetische Substanz, die das Zellwachstum und/oder die Zellteilung hemmt