Intratumorale Injektion eines bispezifischen Antikörpers führt zu effizienter Steigerung der Immunabwehr

K. Kolbow¹, H. Frenzel¹, F. Hoppe², B. Wollenberg¹

¹Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck

²Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Städtische Kliniken, Oldenburg

EINLEITUNG

Die Anwendung bispezifischer Antikörper (BsAK) zur Immuntherapie bei Tumorkranken in einer "minimal residual disease" Situation wird allgemein als vielversprechendes adjuvantes Therapiekonzept angesehen. In

im Rahmen einer klinischen Studie wurde der Effekt auf die Immunabwehr nach intratumoraler Injektion eines bispezifischen Antikörpers bei Patienten mit oberflächlich gelegenen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle untersucht. Die direkten Einflüsse auf die Immuneffektorzellen wurden anhand der Charakterisierung von Immuneffektorzellen aus dem peripheren Blut, dem primär therapierten Tumor, als auch der drainierenden Lymphknoten untersucht.

Removab® vermittelt die Bildung von Tri-Zell-Komplexen

Abb1: Der BsAK (removab®, Fresenius) bindet Tumorzellen über das tumor-assoziierte Antigen EpCAM. Mit einem weiteren Arm erkennt der BsAK T-Zellen via CD3. Zusätzlich ist über den kompletten Fc-Teil die Bindung des Antikörpers an verschiedene Fc-Rezeptor-positive Zellen wie Monozyten/Makrophagen, NK-Zellen oder dendritischen Zellen möglich.

PATIENTEN UND METHODEN

In einer multizentrier Phase I/II Studie wurden aktuell 3 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches mit removab® behandelt. Alle Patienten erhielten 2-3 intratumorale Applikationen des BsAK (2µg, 5µg und 10µg) wie in Abb. 2 dargestellt, im Anschluß, erfolgte die operative Tumorentfernung mit anschließender Radio-/Chemotherapie.

Laborparameter wurden zu definierten Zeitpunkten (Injektion, +4h, +12h, +24h) bestimmt, ebenso erfolgte ein ständiges Monitoring der Vitalparameter (Körpertemperatur, Atem-/Herzfrequenz) der Patienten.

Die Bestimmung des Phänotyps der Immuneffektorzellen erfolgte mittels der Durchflusszytometrie, die quantitative Expression von Zytokinprofilen (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-18, GM-CSF, IFN-γ, TNF-α) erfolgte anhand der Messung mittels eines Bioplex-Gerätes.

Abb 2: Intratumorale Applikation des Antikörpers

ERGEBNISSE

Die intratumorale Applikation des Antikörpers wurde in allen 3 Fällen gut vertragen. Es wurde keine Toxizität WHO I - II überschritten.

Klinisches Readout

Immunologisches Readout

ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

Die intratumorale Applikation des BIU III bewirkt eine Aktivierung des Immunsystems

Klinische Ergebnisse:

- gute Verträglichkeit des Antikörpers, es kam zu Blutdruckdysregulationen und Anstieg der Körpertemperatur; die WHO Toxizitätsklasse II wurde nicht überschritten
- Linksverschiebung der Leukozyten
- reversibler Anstieg von Leberenzymen durch "cytokine-release-syndrom"

Immunologische Ergebnisse:

- Anstieg der immunrelevanten Cytokine Interleukin IL-6/TNF-α führt zu einer Aktivierung des Immunsystems
- signifikanter Anstieg der CD4/CD8 T-Zellen, der aktivierten CD4/CD25 und CD8/HLADR T-Zellen im peripheren Blut

Eine zukünftige adjuvante Anwendung des bispezifischen Antikörpers zum konventionellen Therapiekonzept ist zu diskutieren.