

Karzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs

New Kid on the Block: Zolbetuximab

Karzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs (AEGs) zählen weltweit zu den führenden Ursachen karzinom-assoziiierter Mortalität.¹ Zolbetuximab, ein monoklonaler IgG1-Antikörper, bindet gezielt an Claudin-18.2, das in Adenokarzinomen dieser Region häufig exprimiert bleibt.^{2,3} In den Phase-III-Studien SPOTLIGHT und GLOW verlängerte die Kombinationstherapie mit Zolbetuximab und Chemotherapie das Überleben von Patient:innen mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CLDN18.2-positivem Magen- oder AEG-Adenokarzinom signifikant.⁴ Mit diesen vielversprechenden Daten wurde Zolbetuximab schnell zum „new kid on the block“ in der gezielten Behandlung von Magenkarzinomen und AEGs.



DR. INA THERESA LENTNER, BSC
Klinische Abteilung für Innere Medizin I,
Arbeitsgruppe Gastrointestinale Onkologie,
Universitätsklinikum St. Pölten



OA PRIV.-DOZ. DR. HOSSEIN TAGHIZADEH, PHD MSc
Klinische Abteilung für Innere Medizin I,
Arbeitsgruppe Gastrointestinale Onkologie,
Universitätsklinikum St. Pölten

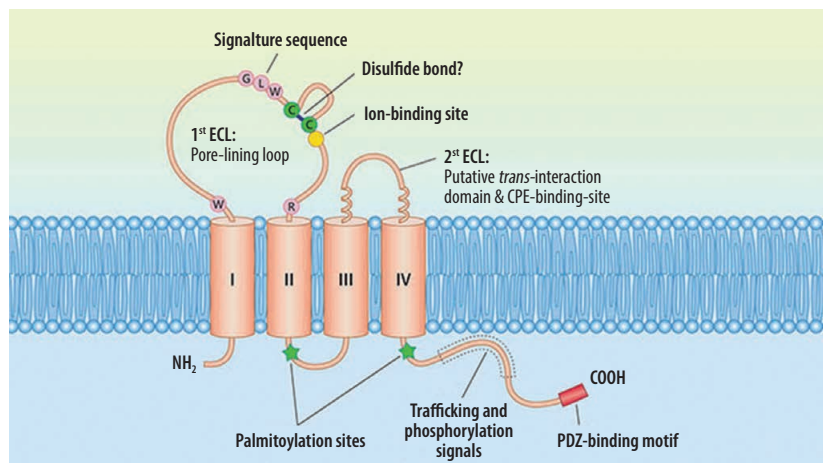
Wirkungsmechanismus von Zolbetuximab

Nichtresektable Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs stehen in engem Zusammenhang mit einer Gruppe von Proteinen namens „Claudine“ (CLDN). Diese Proteine spielen eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der sogenannten „tight junctions“, also der engen Verbindungen zwischen Epithelzellen. In gesundem Gewebe sorgen Claudine für die Bildung von Barrieren in den Zellzwischenräumen der Epithelschichten, um dadurch die Durchlässigkeit des Gewebes zu regulieren, den Transport von Stoffen zwischen den Zellen zu steuern und die Signalübertragung zu beeinflussen.⁵ Innerhalb der CLDN-Familie umfasst CLDN18 zwei Isoformen: CLDN18.1, welches vorwiegend im Lungengewebe vorkommt, und CLDN18.2,

das ausschließlich im Magengewebe vorkommt.⁶ Während CLDN18.2-Epitope in normalen „tight junctions“ des Magens unzugänglich sind, werden sie während der malignen Transformation durch Störungen der zellulären Polarität die CLDN18.2-Epitope auf der Oberfläche der Tumorzellen freigelegt, sodass sie nun für gezielte Therapien zugänglich werden können.⁵ Es wird geschätzt, dass die Expression von CLDN18.2 bei bis zu 80 % der primären Magenkarzinome und ihrer Metastasen erhalten bleibt⁷ und bei etwa 30–50 % eine erhöhte Menge der CLDN18.2-Expression vorliegt.⁵

Das Protein besteht aus vier Transmembrandomänen, einschließlich eines N-Terminus und eines C-Terminus im Zytoplasma und zwei extrazellulären Schleifen. Potenzielle therapeutische Antikörper interagieren mit CLDN-Proteinen in den extrazellulären Schleifen. Der C-Terminus ist der Ort der Phosphorylierung und der Interaktion mit Signalmolekülen. Diese Signalmoleküle veranlassen dann die Zellen des Immuneffektors, die Apoptose CLDN18.2-positiver Zellen zu verursachen.⁸ In Abbildung 1 stellen G. Günzel und A. S. Yu das Modell des Claudin-Proteins dar, das die vorhergesagte Topologie und Sekundärstruktur sowie die mutmaßlichen Funktionsdomänen zeigt.⁹ Der Wirkmechanismus von Zolbetuximab besteht in der Auslösung der antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität (ADCC) und der komplementabhängigen Zytotoxizität (CDC), was zum programmierten Zelltod in CLDN18.2-exprimierenden Magenkarzinomzellen führt.¹⁰ In Kombination mit einer Chemotherapie fördert es zudem die Infiltration von T-Zellen in den Tumor und stimuliert die Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen, was die Im-

Abb. 1: Struktur des Claudin-18-Proteins (Römische Ziffern bezeichnen die vorhergesagten α -helikalen Transmembrandomänen)



Quelle: Günzel D et al., *Physiological Reviews* 2013; 93(2):525–569; Copyright © 2013 American Physiological Society

new kid on the block

Zolbetuximab

munantwort weiter verstärkt.¹¹ Der CLDN18.2-positive Status eröffnet daher die Möglichkeit, Zolbetuximab als neuartige Therapie einzusetzen, die spezifisch auf dieses Protein abzielt, das in einem erheblichen Anteil von Patient:innen mit Magenkarzinomen oder AEGs vorhanden ist.

Klinische Evidenz und Anwendungsmöglichkeiten

Früher wurden Magenkarzinome und AEGs nur mit platinbasierten Chemotherapien (z. B. Cisplatin, Oxaliplatin), Fluoropyrimidinen (z. B. 5-Fluorouracil, Capecitabin) oder Taxanen (z. B. Paclitaxel, Docetaxel) therapiert, die nicht zielgerichtet waren und sich auf allgemeine zytotoxische Wirkungen konzentrierten, um das Fortschreiten des Tumors zu verlangsamen, ohne spezifisch für molekulare Subtypen wie CLDN18.2-positive Krebsarten zu sein.⁵ Die ersten klinischen Phase-I-Studien wurden in Japan durchgeführt, wo Zolbetuximab eine stets gute Verträglichkeit mit gutem Sicherheitsprofil zeigte.^{12,13} Mehrere Phase-II-Studien untersuchten schließlich die Wirksamkeit von Zolbetuximab bei fortgeschrittenem Magen-, GEJ- oder Ösophagusadenokarzinom: Die MONO-Studie (Phase IIa) evaluierte Zolbe-

tuximab als Monotherapie bei Patient:innen mit moderater bis starker CLDN18.2-Expression und erzielte einen klinischen Nutzen bei 23 % der Teilnehmer:innen.¹⁴ Die FAST-Studie (Phase IIb) verglich Zolbetuximab plus Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin (EOX) mit EOX allein und zeigte signifikante Verbesserungen im progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS), besonders bei Patient:innen mit einer CLEN18.2-Expression von $\geq 70\%$.¹⁵

Die laufende ILUSTRO-Studie (Phase II) untersucht verschiedene Kombinationen mit Zolbetuximab. Erste Ergebnisse der Kohorte 2 (Zolbetuximab plus mFOLFOX6) zeigten ein medianes PFS von 13,7 Monaten, eine 12-Monats-PFS-Rate von 58 % und eine objektive Ansprechrate von 63,2%.¹⁶ Diese Studien deuteten auf eine vielversprechende Wirksamkeit von Zolbetuximab hin, insbesondere bei Tumoren mit hoher CLDN18.2-Expression.

Phase-III-Studien SPOTLIGHT und GLOW

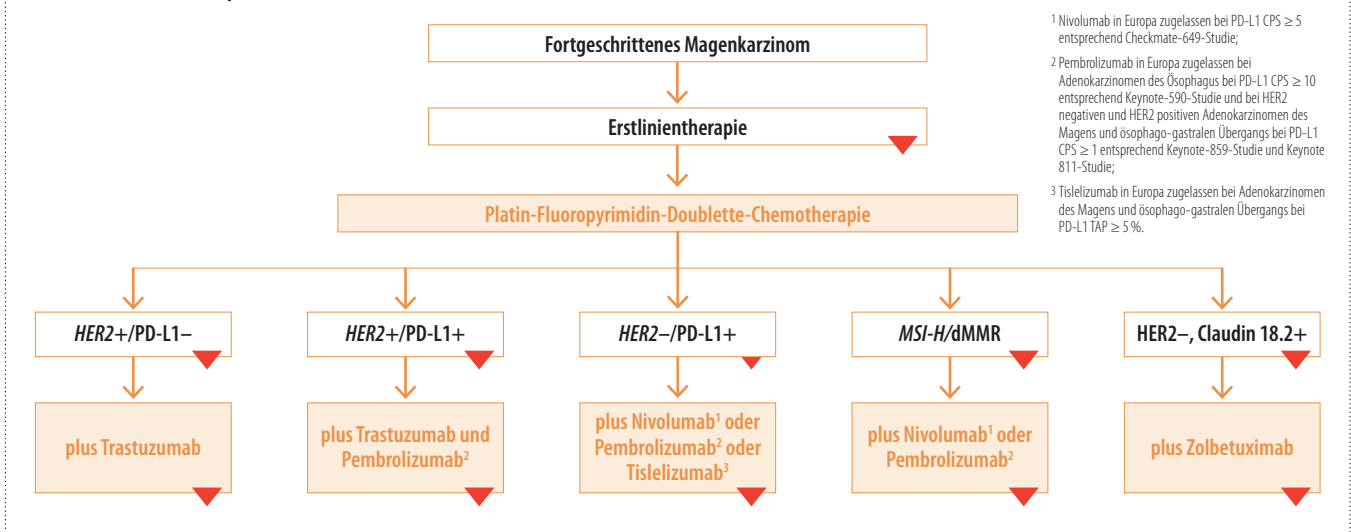
Es waren schließlich die Studien SPOTLIGHT und GLOW, die zur Zulassung von Zolbetuximab seitens der EMA und der FDA sowie zur Implementierung in die neuesten ESMO- und Onkopedia-Guidelines (Abb. 2) führten.¹⁷⁻¹⁹

Diese zwei wichtigen Phase-III-Studien untersuchten in insgesamt 1.072 Patient:innen mit CLDN18.2-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs die Wirksamkeit von Zolbetuximab beim fortgeschrittenem Magenkarzinom und Karzinom des gastroösophagealen Übergangs.

In der SPOTLIGHT-Studie wurde Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 untersucht, während in der GLOW-Studie die Kombination mit CAPOX getestet wurde. Beide Studien zeigten signifikante PFS- und OS-Verbesserungen gegenüber Placebo plus Chemotherapie (Abb. 3, Abb. 4).^{17,18} Eine kombinierte Analyse ergab ein medianes PFS von 9,2 Monaten für Zolbetuximab plus Chemotherapie gegenüber 8,2 Monaten für Placebo plus Chemotherapie.²⁰ Das mediane OS betrug 16,4 Monate in der Zolbetuximab-Gruppe verglichen mit 13,7 Monaten in der Placebo-Gruppe. Die Risikoreduktion für Krankheitsprogression oder Tod lag bei etwa 25–31 %. Interessanterweise zeigten explorative Subgruppenanalysen Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen kaukasischen und asiatischen Pati-



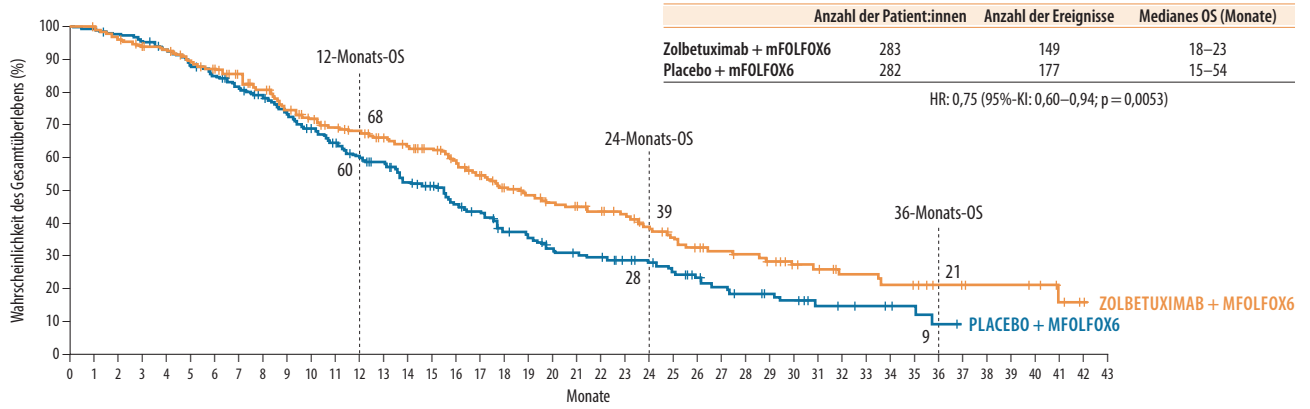
Abb. 2: Aktuelle Onkopedia-Guidelines vom Februar 2025



¹ Nivolumab in Europa zugelassen bei PD-L1 CPS ≥ 5 entsprechend Checkmate-649-Studie;
² Pembrolizumab in Europa zugelassen bei Adenokarzinomen des Ösophagus bei PD-L1 CPS ≥ 10 entsprechend Keynote-590-Studie und bei HER2-negativen und HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens und ösophago-gastralen Übergangs bei PD-L1 CPS ≥ 1 entsprechend Keynote-859-Studie und Keynote-811-Studie;
³ Tislelizumab in Europa zugelassen bei Adenokarzinomen des Magens und ösophago-gastralen Übergangs bei PD-L1 TAP $\geq 5\%$.

Modifiziert nach: Lordick F et al., Onkopedia-Guidelines Magenkarzinom; online unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>; letzter Aufruf am 13. 03. 2025

Abb. 3: SPOTLIGHT: OS unter Zolbetuximab in Kombination mit mFOLFOX6 vs. Placebo mit mFOLFOX6



Modifiziert nach: Shitara K et al., The Lancet 2023; 401:1655–68

ent:innen.²⁰ Das Sicherheitsprofil war in beiden Studien ähnlich, mit Übelkeit, Erbrechen und vermindertem Appetit als häufigsten unerwünschten Ereignissen.^{17,18}

Diese Ergebnisse führten zur Zulassung und somit zum klinischen Einsatz von Zolbetuximab (Handelsname Vyloy®) in Europa als erster zielgerichteter Therapie für CLDN18.2-positive Tumoren, was einen wichtigen Fortschritt in der personalisierten Behandlung dieser Krebsarten darstellt.

In fast allen oben dargestellten Studien zählten Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen.^{14–18} In der SPOTLIGHT-Studie wurde

eine höhere Inzidenz der Nebenwirkungen Grad 3 oder mehr in der Zolbetuximab-Gruppe berichtet (87% verglichen mit 78% der Placebo-Gruppe).¹⁷ Besonders nach der ersten Infusion wurde die höchste Rate berichtet – mit einer Abnahme nach wiederholter Infusionsgabe im Verlauf der Behandlung.^{15,17} Hier konnte durch die längere Dauer der Infusion, durch Verabreichung von prophylaktischer Antiemetika, Antihistaminika und Kortison sowie durch sporadische Unterbrechung bzw. Pausierung der Infusion eine deutliche Linderung erzielt werden.¹⁷

Chancen und Herausforderungen

Durch die signifikante Verbesserung des Überlebens bietet Zolbetuximab in Kombination mit Chemotherapie einen effektiven und personalisierten Behandlungsansatz für Patient:innen mit CLDN18.2-positiven Tumoren. Weiters sind die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen durch eine suffiziente Begleitmedikation behandelbar. Insbesondere eine gute Prämedikation hat hier eine wichtige Bedeutung, um die Lebensqualität der Patient:innen zu erhalten. Zolbetuximab plus Chemotherapie (mFOLFOX6) stellt somit eine neue Erstlinientherapieoption für CLDN18.2-positive, HER2-negative Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs dar. Für Patient:innen mit CLDN18.2-positiven Tumoren bedeutet dies einen personalisierten Ansatz in der Behandlung, die bisher nur begrenzte therapeutische Möglichkeiten hatte. Aktuelle Studien beschäftigen sich außerdem mit der Entwicklung von CAR-T-

Zell-Therapien, bispezifischen Antikörpern und Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten, die genau auf CLDN18.2 abzielen.²¹ Der CLDN18.2-Status hat dadurch das Potenzial, als prädiktiver Marker zu fungieren, um Patient:innen zu identifizieren, die besonders von einer zielgerichteten Therapie profitieren.

Das bedeutet, dass der Therapieerfolg in diesem Setting zum einen von einer korrekten Patientenselektion und zum anderen von einer korrekten Testung abhängig ist. Obwohl die Nebenwirkungen dieser Therapie meist gut kontrollierbar sind, erfordert es dennoch eine gewisse Expertise und sorgfältige Überwachung der Patient:innen, um sowohl gastrointestinale Probleme als auch hämatologische Toxizitäten zu beherrschen. Bisher ist die Kombination mit anderen Therapien noch nicht ausreichend untersucht, sodass ebenfalls eine Begrenzung in der Wahl der Behandlungsschemata besteht.²²

fact-box

Zolbetuximab ist der erste und einzige zugelassene monoklonale Antikörper, der spezifisch gegen CLDN18.2-exprimierende Karzinomzellen des Magens gerichtet ist.

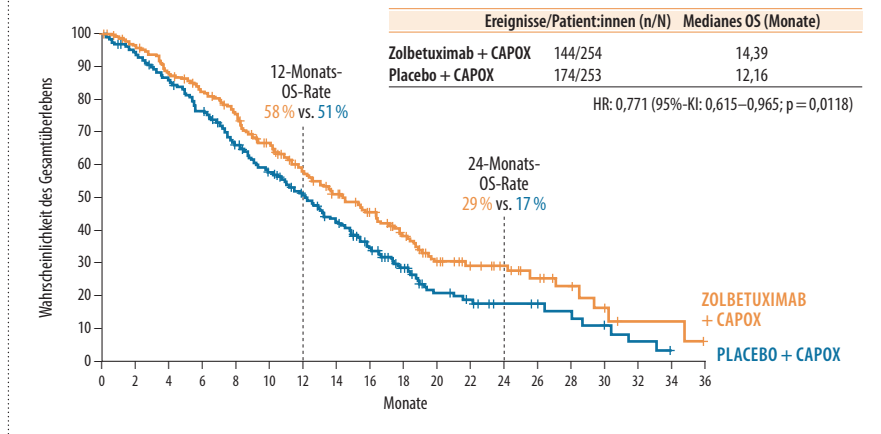
Die zwei positiven Phase-III-Studien SPOTLIGHT und GLOW zeigten, dass Zolbetuximab plus Chemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des PFS und des OS bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, das HER2-negativ und CLDN18.2-positiv ist, führt.

Die Behandlung erfolgt in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinhaltigen Chemotherapie.

CLDN18.2 als potenzieller prädiktiver Biomarker für zielgerichtete Therapien

Referenzen: (1) Sung H et al., CA Cancer J Clin 2021; 71:209–49 (2) Shah MA et al., Nat Med 2023; 29(8):2133–41 (3) Kubota Y et al., Ther Adv Med Oncol 2024; 16:17588359231217967 (4) Shitara K et al., NEJM 2024, 391(12):1159–62 (5) Singh P et al., J Hematol Oncol 2017; 10(11):105 (6) Türeci Ö et al., Gene 2011; 481:83–92 (7) Sahin U et al., Clin Cancer Res 2008; 14:7624–34 (8) Tsao LC et al., Cancer Res 2021; 81(18):4641–51 (9) Günzel D, Yu AS, Physiological Reviews 2013; 93(2):525–69 (10) Türeci Ö et al., Oncoimmunology 201; 8(1):e1523096; DOI: 10.1080/2162402X.2018.1523096, eCollection 2019 (11) Singh P et al., J Hematol Oncol 2017; 10:105 (12) Tanaka M et al., J Histochem Cytochem 2011; 59:942–52 (13) Shitara K et al., Cancer Sci 2023; 114:1606–15 (14) Türeci Ö et al., Ann Oncol 2019; 30:1487–95 (15) Sahin U et al., Ann Oncol 2021; 32:609–19 (16) Shitara K et al., JCO 2023; 41:TPS4173–TPS4173 (17) Shitara K et al., Lancet 2023; 401:1655–68 (18) Shah M et al., Ann Oncol 2019; 30(suppl_5):v322 (19) Lordick F et al., Onkopedia-Guidelines Magenkarzinom; online unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@guideline/html/index.html>; letzter Aufruf am 13.03.2025 (20) EPAR Vyloy (European Public Assessment Report – EMA); Astellas Pharma; 23. September 2024 (21) Chen J et al., Front Oncol 2023; 13:1132319 (22) Shitara K et al., JCO 2023; 41:TPS4173–TPS4173

Abb. 4: GLOW: OS unter Zolbetuximab in Kombination mit CAPOX vs. Placebo mit CAPOX



Modifiziert nach: Shah M et al., Ann Oncol 2019; 30(suppl_5):v322