

02. Dezember 2015

Zielgerichtete Therapieoption bei CLL und FL mit Idelalisib

Mit der Zulassung zielgerichteter Therapien, die den Signaltransduktionsweg des B-Zell-Rezeptors hemmen, wie der PI3K-delta-Inhibitor Idelalisib, stehen neue Behandlungsoptionen für die chronische lymphatische Leukämie (CLL) und das folliculäre Lymphom (FL) zur Verfügung. Im Rahmen eines Satellitensymposiums von Gilead Sciences auf dem Kongress der DGHO präsentierten Experten aktuelle klinische Daten und ihre praktischen Erfahrungen mit den neuen Therapieansätzen.

Aktuelle FL-Behandlungsstrategien

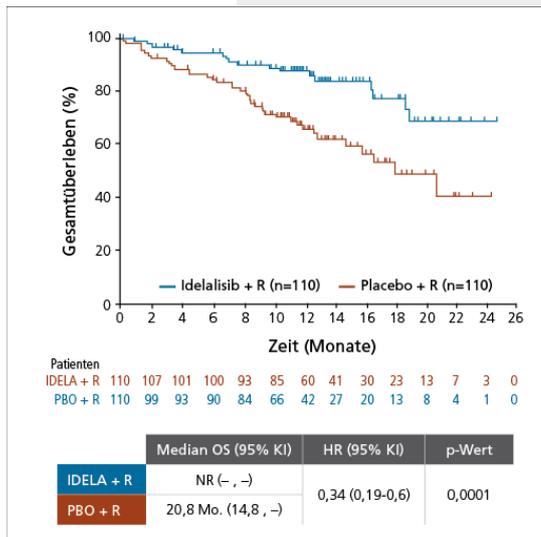
„Das Follikuläre Lymphom bleibt eine unheilbare Erkrankung“, gab Prof. Dr. Michele Ghilmini, Bellinzona, Schweiz, zu bedenken. Wichtig sei es daher, die bestmögliche Behandlungsstrategie für die Therapie eines FL-Patienten zu finden, um den Patienten ein möglichst langes Leben mit guter Lebensqualität zu ermöglichen. Unerlässlich sei es laut Ghilmini, dass jede Chemotherapie zusammen mit Rituximab gegeben werde. Bei einem FL von Grad 1 oder 2 könne man für die Primärtherapie aus einer Reihe gleichwertiger Chemotherapie-Schemata auswählen, im Fall eines Grad-3a/b-FL empfiehlt er, R-CHOP zu verwenden. Tritt ein Rezidiv auf, sind entweder eine Stammzelltransplantation oder eine Hochdosis-Chemotherapie angezeigt. Ein alternativer Ansatz wird mit der Entwicklung von zielgerichteten und immunonkologischen Therapien verfolgt. Einige Small Molecules wie Idelalisib, Venetoclax, Ibrutinib, Temsirolimus oder Belinostat konnten hier schon vielversprechende Ergebnisse liefern. „Idelalisib wurde im letzten Jahr aufgrund positiver Studienergebnisse als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen FL-Patienten, die refraktär gegenüber zwei vorangegangenen Therapielinien sind, zugelassen“, erklärte Ghilmini. Auch der PD-1-Blocker Pidilizumab zeigte ermutigende Daten. Er konnte im Rahmen einer Studie in Kombination mit Rituximab beim FL-Rezidiv zu mehr komplettem Ansprechen führen.

Rezidivtherapie bei CLL

Auch in der Rezidivtherapie der CLL konnte der PI3K-delta-Inhibitor Idelalisib positive Ergebnisse liefern. „Die Rezidivtherapie bei der CLL ist sehr heterogen, es können viele unterschiedliche Substanzen und Kombinationen eingesetzt werden“, sagte PD Dr. Barbara Eichhorst, Köln. Sie wies darauf hin, dass vor allem die Dauer des Ansprechens wichtig sei, da ein frühes Rezidiv (definiert als ≤ 2 Jahre) mit einer schlechter Prognose korreliert. In der Primär-Studie 115 und der Extensions-Studie 117 zeigte sich unter der Therapie mit Idelalisib und Rituximab ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben (PFS) im Vergleich zur Behandlung mit Placebo und Rituximab (median 19,4 vs. 7,3 Monate; HR=0,25, 95%-KI 0,16-0,39; $p < 0,0001$) (1). Auch das Gesamtüberleben (OS) konnte deutlich verbessert werden: Während es unter Placebo und Rituximab bei 20,8 Monaten liegt, ist es unter der Kombination aus Idelalisib und Rituximab noch nicht erreicht (HR=0,34, 95%-KI 0,19-0,6; $p = 0,0001$) (Abb. 1). „Idelalisib wirkt auch bei Hochrisiko-Mutationen wie Deletion 17p oder eine Mutation auf dem TP53-Gen“, erklärte Eichhorst. Dies ist ein entscheidender Vorteil, da die CLL typischerweise der klonalen Evolution unterliegt, und es daher auch zu Hochrisiko-Mutationen kommen kann, die eine Chemotherapie-Resistenz

bedingen.

Abb. 1: Gesamtüberleben unter Idelalisib und Rituximab versus Placebo und Rituximab signifikant erhöht (nach (1)).



Nebenwirkungsmanagement unter Idelalisib

Zu den wichtigsten unerwünschten Nebenwirkungen (adverse Events, AEs) unter Idelalisib äußerte sich Prof. Dr. Ulrich Jäger, Wien. So ist das Neutropenie-Risiko relativ hoch, weswegen er eine rechtzeitige Prophylaxe mit G-CSF empfiehlt. Darüber hinaus treten auch nicht-hämatologische relevante AEs auf, wobei v.a. Diarrhoe und Colitis zu beachten sind. Bei nur milder Ausprägung sind diese mit den üblichen Medikamenten relativ gut handhabbar, beim Auftreten von \geq Grad-3-AEs können Therapiepausen von Idelalisib erforderlich werden. „Auch an Pneumonitis muss man unter Idelalisib früh genug denken, und dann gegebenenfalls mit einer Therapiepause reagieren und im Anschluss mit reduzierter Dosis weiter behandeln“, so Jäger abschließend.

(sk)

Quelle: Symposium „B-cell malignancies: B-reak through and B-eyond“, 10.10.2015, Basel; Veranstalter: Gilead Sciences

Literatur:

(1) Sharman J et al. ASH 2014; Abstract 330.