

25. Juli 2020

Kutane T-Zell-Lymphome: Mogamulizumab – effektive Therapie gegen Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom

Die Krebserkrankungen Mycosis fungoides (MF) und Sézary-Syndrom (SS) manifestieren sich zuerst in der Haut. Dennoch werden sie meist erst nach Jahren diagnostiziert und es besteht ein hoher Bedarf an zielgerichteten Therapieoptionen. Seit Juni 2020 steht der Anti-CCR4-Antikörper Mogamulizumab (Poteligeo®) nach systemischer Vortherapie bei erwachsenen Patienten in Deutschland zur Verfügung. In der Phase-III-Studie MAVORIC war das progressionsfreie Überleben (PFS) unter Mogamulizumab gegenüber dem Komparator Vorinostat mehr als verdoppelt.

Unter dem Begriff „kutane T-Zell-Lymphome“ (CTCL) werden mehrere seltene, schwere, potenziell lebensbedrohliche Krebserkrankungen subsummiert, die sich in der Haut und auch im Blut manifestieren. Die Inzidenz der CTCL liegt bei 1 pro 100.000 Personen in Deutschland bzw. 5,2 pro 100.000 Personen in Europa (1, 2). Das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Alter, Männer sind häufiger betroffen (3, 4). MF und SS machen zusammen etwa zwei Drittel aller CTCL-Fälle aus (2, 5). Die meisten Patienten, die sich in einem frühen Stadium befinden, erfahren keine Krankheitsprogression. Diejenigen, bei denen eine Progression auftritt, haben eine schlechte Prognose: 48% sterben innerhalb von 5 Jahren (6).

Die frühen MF/SS-Symptome sind eher unspezifisch, etwa schuppenförmige Flecken oder Plaques mit Juckreiz, die als Psoriasis fehlgedeutet werden können (MF), oder großflächige Hautrötungen (Erythrodermie) mit Schmerzen (SS) (7). Die frühzeitige korrekte Diagnose ist daher eine Herausforderung: Im Durchschnitt vergehen 2-7 Jahre. Dabei ist eine rechtzeitige Entdeckung und Behandlung wichtig, denn Patienten in frühen Stadien haben eine bessere Prognose (3). Es besteht ein hoher Bedarf an zielgerichteten Therapieoptionen. So standen z.B. bei MF/SS im fortgeschrittenen Stadium, wenn eine Lokalthherapie nicht (mehr) ausreicht, bis vor kurzem ausschließlich Radio- oder Chemotherapien zur Verfügung.

Erster Vertreter einer neuen Substanzklasse

Die erste neue Therapieoption seit langem ist der humanisierte monoklonale Antikörper Mogamulizumab. Er ist seit November 2018 in der EU für erwachsene MF/SS-Patienten mit ≥ 1 systemischen Vortherapie zugelassen. Er hat einen völlig neuen Angriffspunkt und bindet selektiv an den CC-Chemokinrezeptor 4 (CCR4), der auf den maligne entarteten T-Zellen bei MF/SS überexprimiert ist und es diesen ermöglicht, in die Haut einzuwandern. Die eigentliche Wirkung des therapeutischen Antikörpers entfaltet sich durch Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) gegen die malignen T-Zellen mit Hilfe von Immuneffektorzellen (Natural Killer Zellen). Eine Besonderheit des Wirkstoffs: Durch die Defucosylierung (Reduzierung des Fucosegehalts) von Mogamulizumab mittels POTELLIGENT®-Technologie wurde die

Bindungsaktivität des Antikörpers an die Effektorzelle signifikant erhöht und die ADCC deutlich gesteigert.

MAVORIC-Studie: 372 Patienten mit MF oder SS

Mogamulizumab wurde in der offenen, randomisierten Phase-III-Studie MAVORIC gegen Vorinostat untersucht. 372 Patienten mit histologisch bestätigter/m rezidivierender/m oder refraktärer/m MF oder SS im Stadium IB-IVB waren eingeschlossen. Es ist die bislang größte randomisierte Phase-III-Studie zur systemischen Therapie in diesen Indikationen. Neben der für MF/SS obligatorischen Hautsymptomatik wiesen jeweils zwei Drittel der Teilnehmer auch eine Beteiligung des Blutes bzw. der Lymphknoten auf. Manifestationen an den inneren Organen waren dagegen selten. Die Studienteilnehmer wurden in 2 Gruppen randomisiert. Die Patienten erhielten in Woche 0, 1, 2, 3, 4 und weiter alle 2 Wochen i.v. Infusionen mit Mogamulizumab 1 mg/kg vs. Vorinostat 400 mg/d oral.

PFS mehr als verdoppelt

Primärer Studienendpunkt war das PFS; es war unter Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat signifikant verlängert: Im Median überlebten die Patienten 7,7 vs. 3,1 Monate ohne Voranschreiten ihrer Erkrankung. Der Vorteil für Mogamulizumab war unabhängig vom Alter und Geschlecht. Besonders deutlich ausgeprägt war er bei Patienten in späten Erkrankungsstadien (III/IV) sowie in der Subgruppe mit SS.

Die Gesamtansprechrate (ORR) betrug 28% unter Mogamulizumab vs. 5% unter Vorinostat. Betrachtet man die 4 Kompartimente einzeln, so besserten sich die Hautsymptome bei 42% vs. 16%, der Blutbefund bei 68% vs. 19% und die Lymphknoten bei 17% vs. 4% der Patienten. Bei den ohnehin seltenen viszeralen Symptomen konnte das Ansprechen nicht beurteilt werden (n=3). Bei den Patienten unter Mogamulizumab wurden ein überlegenes globales Ansprechen und eine bessere Lebensqualität verzeichnet. Sie schnitten hinsichtlich des mSWAT (modified severity-weighted assessment tool) und der Skindex-29-Skala signifikant besser ab als Patienten in der Vergleichsgruppe.

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf und entsprachen dem erwarteten Sicherheitsprofil. Während in der Mogamulizumab-Gruppe infusionsbedingte Reaktionen und Arzneimittel-exantheme die häufigsten UE waren, wurden unter Vorinostat mehr Durchfallerkrankungen, Müdigkeit, Übelkeit, Appetitminderung, Geschmacksstörungen, Thrombozytopenie und Kreatininanstiege beobachtet (8).

Korrekte Diagnose oft über Jahre verzögert - an kutane T-Zell-Lymphome denken!



Prof. Dr. Reinhard Dummer, Zürich

Kutane T-Zell-Lymphome sind in der Frühphase schwer zu erkennen und werden oftmals über Jahre fehldiagnostiziert – Zeit, in der die Patienten nicht ihrer Krankheit entsprechend behandelt werden. Im Gespräch mit JOURNAL ONKOLOGIE erläuterte Prof. Dr. Reinhard Dummer, Stellvertretender Klinikdirektor am Universitätsspital Zürich, Dermatologische Klinik, wann man an Mycosis fungoides oder das Sézary-Syndrom denken sollte und wie rasch hier mit Mogamulizumab Therapieerfolge erwartet werden können.

Herr Prof. Dummer, wo sehen Sie die Herausforderungen in der Differentialdiagnose von Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom?

Die Diagnose ist v.a. in den frühen Erkrankungsstadien schwierig. Denn die charakteristischen Veränderungen bei Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom sind klinisch und histologisch nicht eindeutig und führen immer wieder zu Verwechslungen.

Welche Symptome finden sich denn am häufigsten?

Die kutanen T-Zell-Lymphome sind eine heterogene Gruppe; die Mycosis fungoides ist die häufigste dieser Erkrankungen. Sie manifestiert sich in der Frühphase in der Haut. Die Manifestationen können sehr ungewöhnlich sein und bevorzugt die Haarfollikel befallen; im Gesicht wird dies oft als Rosazea fehlinterpretiert. Meist finden sich bei Mycosis fungoides rötliche, schuppige Plaques, die als Ekzeme gedeutet werden, und beim Sézary-Syndrom wird oftmals fälschlich ein Ekzem oder eine Arzneimittelreaktion festgestellt. Diese Fehldiagnosen verhindern nicht selten über Jahre eine adäquate Behandlung der Patienten.

Gibt es neben der Haut noch weitere Manifestationsorte?

Die Patienten leiden neben den entstellenden Läsionen der Haut auch unter quälendem Juckreiz. Dazu kommt eine Beteiligung von Blut und Lymphknoten, sodass ihre Immunabwehr herabgesetzt ist und sie zu Infektionen neigen; Diese sind immer wieder schwerwiegend und manchmal lebensbedrohlich.

Was sind die wichtigsten Ziele der Therapie?

Zum einen möchten wir natürlich die Manifestationen der Erkrankung zurückdrängen, etwa die Hautläsionen. Damit bessert sich auch die übrige Symptomatik: Der Juckreiz wird besser, Ulzerationen können wieder abheilen und die Neigung zu Infektionen wird reduziert, wenn man

die richtige Behandlung anwendet.

Welche Behandlungsoptionen stehen dafür zur Verfügung?

Wir beginnen mit Lokalthérapien wie Kortison-Creme. Auch Fototherapien, etwa Schmalspektrum-UVB oder PUVA, spielen eine wichtige Rolle. Wenn dies nicht genügt, geben wir systemische Therapien hinzu wie Retinoide, Interferon oder Methotrexat. Sprechen die Patienten auch darauf nicht an, kommen modernere systemische Medikamente zum Einsatz, etwa Brentuximab bei CD30-positiven Lymphomen und Mogamulizumab bei Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom.

Wie ordnen Sie Mogamulizumab hier ein?

Mogamulizumab ist ein neu entwickeltes Medikament. Es ist ein monoklonaler Antikörper, der modifiziert ist, um eine Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität auszulösen. Mogamulizumab wurde in der internationalen, offenen, randomisierten MAVORIC-Studie untersucht und ist besonders wirksam bei Patienten mit einem Befall des Blutes. Es wird bei Patienten mit MF/SS eingesetzt, die auf ein Medikament der ersten Stufe der Systemtherapie – wie Bexaroten, Methotrexat oder Interferon – nicht angesprochen haben.

Und wie sind Ihre ersten Erfahrungen mit Mogamulizumab in der täglichen Praxis?

Bei Mycosis fungoides sehen wir – manchmal nach einem kurzen entzündlichen Aufflammen – nach etwa 3-6 Wochen die ersten Verbesserungen an der Haut; nach 3 Monaten haben wir hier i.d.R. einen guten Therapieerfolg. Die eindrucksvollsten Resultate erzielen wir bei Patienten, die auch eine Blutbeteiligung aufweisen, sei es MF oder SS: Wenn ein Blutbefall vorliegt, sehen wir in kürzester Zeit, wie die pathologischen T-Zellen eliminiert werden. Die Ergebnisse sind hier wirklich überraschend gut, viel besser als mit anderen Medikamenten.

Vielen Dank für das Gespräch!

Das Interview führte Simone Reisdorf

Mit freundlicher Unterstützung von Kyowa Kirin

Literatur:

- (1) Dippel et al. S2k-Leitlinie Kutane Lymphome: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-027I_S2k_Kutane_Lymphome_2017-10.pdf, Letzter Aufruf Juli 2020.
- (2) Orphanet: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf, Letzter Aufruf Juli 2020.
- (3) Kim EJ et al. *J Clin Invest* 2005;4:798-812.
- (4) Bradford PT et al. *Blood* 2009;21:5064-73.
- (5) Olsen E et al. *Blood* 2007;6:1713-22.
- (6) Scarisbrick JJ et al. *J Clin Oncol* 2015;32: 3766-73.

(7) *Cutaneous T Cell Lymphoma: A Patients Guide.*

(8) *Kim YH et al. Lancet Oncol 2018;19:1192-204.*