

Presidential session: HL, DLBCL, Thrombose-Prophylaxe und CLL

Die intensive Chemotherapie mit 6-8 Zyklen des eskalierten BEACOPP(eBEACOPP)-Regimes ist bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom (HL) Standard, allerdings mit einer beträchtlichen Toxizität assoziiert. In der von der German Hodgkin Study Group (GHSg) initiierten europäischen Studie HD18 hat sich jetzt die frühe Response-Evaluierung mittels FDG-PET bewährt, um Patienten zu selektieren, bei denen eine Therapie mit nur 4 Zyklen eBEACOPP ohne Effektivitätsverlust ausreicht, berichtete Prof. Dr. Peter Borchmann, Köln, in der Presidential session (1).

Zwischen Mai 2008 und Juli 2014 wurden 2.101 Patienten mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenen HL für die Studie rekrutiert und zunächst mit 2 Zyklen eBEACOPP behandelt. Danach erfolgte eine zentrale Evaluierung des Ansprechens mittels FDG-PET, bei dem sich 1.005 Teilnehmer als PET-negativ erwiesen. 504 Patienten dieser Gruppe wurden dem Standard-Arm mit weiteren 4-6 Zyklen eBEACOPP, 501 Patienten dem experimentellen Arm mit lediglich 2 weiteren Therapiezyklen zugeteilt. HD18 war als Nichtunterlegenheitsstudie angelegt: Es war das Ziel, einen Unterschied in der 5-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens (PFS) von mindestens 6% auszuschließen, informierte Borchmann. Die Chemotherapie konnte in beiden Armen ohne Einschränkung und mit nur kurzer Verzögerung verabreicht werden. Prinzipiell gab es nur wenige Therapieversager: Im Standardarm wurden 25 Ereignisse (5%), im experimentellen Arm 35 Ereignisse (7%) dokumentiert. „Dieser Unterschied ist klinisch nicht relevant und nicht signifikant“, kommentierte Borchmann. Entsprechend verliefen die PFS-Kurven beider Arme praktisch deckungsgleich. Die 5-Jahres-Raten des PFS waren mit 91,8% im experimentellen Arm und 91,2% im Standard-Arm fast identisch (HR=0,88).

Deeskalation beim Hodgkin-Lymphom erfolgreich geprüft

„Der Schwellenwert für eine Unterlegenheit von -6% kann also mit Sicherheit ausgeschlossen werden“, betonte Borchmann. Zudem traten bei reduzierter Therapie keine therapiebedingten Todesfälle (vs. 1,2%), weniger Infektionen (8% vs. 15%), weniger Organ-Toxizitäten (8% vs. 18%) und weniger Zweitneoplasien (AML/MDS: 0,4% vs. 1,6%) auf. Das Gesamtüberleben war daher im experimentellen Arm signifikant besser als im Standard-Arm: Die 5-Jahresrate lag bei 97,6% gegenüber nur 95,4% bei den mit 6-8 Zyklen behandelten Patienten (HR=0,36; p=0,006). Auf Basis der HD18-Daten plädierte Borchmann für eine PET-geleitete Therapie mit eBEACOPP bei Patienten mit fortgeschrittenem HL. Bei Patienten mit negativem PET nach 2 Zyklen eBEACOPP kann die Gabe von lediglich 2 weiteren Therapiezyklen als sehr effektiv und sicher gewertet

werden. Mit einer Dauer von nur 12 Wochen ist sie zudem kurz.

CD19 - Attraktives Zielmolekül bei DLBCL

Bei prognostisch ungünstigen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) hat sich der Anti-CD19-Antikörper MOR208 in Kombination mit Lenalidomid bei guter Verträglichkeit als sehr effektiv erwiesen (2). Rationale für die Entwicklung dieses Antikörpers ist die breite und homogene Expression des Oberflächenmoleküls CD19 bei B-Zell-Neoplasien wie dem DLBCL, bei denen es Überleben und Proliferation von Tumorzellen verstärkt, erläuterte Dr. Kami J. Maddocks, Columbus, USA. Auch bleibt die CD19-Expression während der Therapie von B-Zell-Neoplasien erhalten, sodass das Molekül als ideales Target betrachtet werden kann. Der humanisierte Antikörper MOR208 wirkt über eine Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität und Phagozytose, besitzt aber auch direkte zyto-toxische Effekte. In Kombination mit dem immunstimulatorischen Lenalidomid wurde sowohl in vitro als auch in vivo eine synergistische antitumorale Wirkung beobachtet.

Diese Kombination wurde in der einarmigen Phase-II-Studie L-MIND bei bislang 44 älteren Patienten mit rezidivierten oder refraktären DLBCL geprüft (2). Die Teilnehmer, die für eine Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kamen, hatten bereits 1 bis maximal 3 Vortherapien, darunter den Anti-CD20-Antikörper Rituximab erhalten. Nach 1-jähriger Kombinationstherapie wurde der Antikörper bei Patienten mit kontrollierter Erkrankung 2x pro Monat als Monotherapie weiter verabreicht.

Auf die Kombination sprachen insgesamt 56% der Patienten an, davon 32% mit einer kompletten (CR), weitere 24% mit einer partiellen Remission (PR). Eine Stabilisierung wurde bei 12% der Patienten erreicht. Das Ansprechen erfolgte schnell nach median 1,6 Monaten; die meisten Responder sind weiterhin in anhaltender Remission. Wie Maddocks berichtete, wurde der Antikörper gut und ohne Auftreten unerwarteter Nebenwirkungen oder Infusionsreaktionen vertragen. Bei etwa einem Viertel der Patienten waren allerdings Reduktionen der Lenalidomid-Dosis erforderlich. Maddocks bewertete die Studienergebnisse abschließend als sehr ermutigend, sodass weitere Patienten für die Phase-II-Studie rekrutiert werden sollen.

Hohe Mortalität durch Blutungen unter Antikoagulation

Tumorpatienten haben ein höheres Risiko sowohl für venöse Thromboembolien (VTE) als auch für Blutungen, erinnerte Dr. Alejandro Lazo-Langner, London, Kanada. Die zur Thromboseprophylaxe eingesetzten Antikoagulanzen können die Gefahr von Blutungskomplikationen noch weiter steigern. Im Rahmen einer retrospektiven populationsbasierten Beobachtungsstudie wollte die Arbeitsgruppe um Lazo-Langner feststellen, ob > 65-jährige Tumorpatienten stärker gefährdet sind, an einem Thrombose-Rezidiv oder an einer durch die Antikoagulation bedingten Blutung zu sterben.

Für die Studie wurden Daten von fast 7.000 VTE bei im Schnitt 75-jährigen Krebspatienten ausgewertet (3). In 75% der Fälle waren die Patienten mit niedermolekularem Heparin mit oder ohne Warfarin, in 22% nur mit Warfarin und in 3% mit Rivaroxaban antikoaguliert worden. 6 Monate nach der Index-VTE waren 235 schwere Blutungen (gastrointestinale und intrakranielle

Blutungen; 3%) und 1.185 Rezidiv-Thrombosen (17%) aufgetreten. Die Mortalitätsrate nach 7 Tagen aufgrund schwerer Blutungen war mit 11% erheblich höher als die VTE-bedingte Sterblichkeit mit nur 0,5%, das Risiko, an einer Blutung zu sterben, lag damit fast 22-fach höher als bei einem VTE-Rezidiv. Dabei ließen sich keine Unterschiede bei den verschiedenen Antikoagulanzen feststellen. Dieses Ergebnis sollte in weiteren Studien bestätigt, aber auch vor Initiierung einer Antikoagulation bei älteren Krebspatienten berücksichtigt werden, betonte Lazo-Langner.

Effektives Duo: Ibrutinib plus Venetoclax

Die Monotherapie mit Ibrutinib hat sich bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) als sehr effektiv erwiesen, führt aber nicht zur Eradikation der Erkrankung, konstatierte Prof. Dr. Peter Hillmen, Leeds, Großbritannien. Im Rahmen der noch laufenden Studie CLARITY TAP soll daher versucht werden, durch zusätzliche Gabe des BCL2-Inhibitors Venetoclax zu Ibrutinib eine Eradikation der minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) zu erreichen, die als CLL-Zellzahl < 0,01% im Knochenmark nach 12-monatiger Kombinationstherapie definiert ist. Hillmen stellte auf dem EHA-Kongress die erste Auswertung der Studie bei bislang 35 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL vor, die zunächst eine Induktionstherapie mit Ibrutinib und im Anschluss über 12 Wochen die Kombination Ibrutinib/Venetoclax erhielten (4). Dabei wurde die Dosis des BCL2-Inhibitors über 5 Wochen hochtitriert. 72 Stunden vor der erstmaligen Venetoclax-Gabe bekamen alle Patienten zudem eine Prophylaxe zur Vermeidung eines Tumorlyse-Syndroms (TLS). Mit dieser Maßnahme konnte die Kombinationstherapie laut Hillman sicher durchgeführt werden. Es trat lediglich bei einem Patienten ein leichtes und gut kontrollierbares TLS auf.

Während die CLL-Zellzahl im peripheren Blut unter der initialen Ibrutinib-Monotherapie zunächst von median 50×10^9 pro Liter auf 55×10^9 pro Liter anstieg, wurde bei kombinierter Therapie ein rascher Abfall auf median $0,017 \times 10^9$ pro Liter gemessen. Insgesamt wurde nach 8-wöchiger Kombinationstherapie eine Reduktion der Zellzahl um 8 Logstufen erreicht. Der Abfall setzte bereits während der Eskalationsphase ein, was Hillmen als vielversprechend und als Hinweis auf einen synergistischen Effekt des Zweierregimes wertete. Ein Ansprechen im Knochenmark ist nach 6-monatiger Therapie zu erwarten.

Katharina Arnheim (ka)

Quelle: Pressidential session, 22nd Congress of the European Hematology Association, 22. -25.06.2017, Madrid

Literatur:

(1) Borchmann P et al. EHA 2017; Abstr. S150.

(2) Maddocks KJ et al. EHA 2017; Abstr. S470.

(3) Lazo-Langner A et al. EHA 2017; Abstr. S441.

(4) Hillmen P et al. EHA 2017; Abstr. S770.