

Aktuell

Neue Entwicklungen in der Lymphomtherapie

Liebe Leserinnen und Leser

im Folgenden möchte ich Ihnen über den kürzlich in San Diego, USA, abgehaltenen Hämatologie-Jahreskongress berichten und auf neuere Entwicklungen in der Lymphomtherapie eingehen.

Therapie des indolenten Lymphoms

Diejenigen von Ihnen, die regelmässig unsere Informationsbroschüren erhalten und lesen, sind bereits informiert, dass neuere CD20 spezifische Antikörper, wie zum Beispiel Obinutuzumab, zur Verfügung stehen und auch in der CLL Erstlinienbehandlung in Kombination mit Chlorambucil in der Schweiz zugelassen sind. In der CLL Behandlung erzielt Obinutuzumab im Vergleich zum bisher eingesetzten Rituximab eine bessere Krankheitskontrolle mit sog. tieferen Ansprechraten als auch längerem Krankheits-freien Überleben. In der nun am Kongress präsentierten GALLIUM-Studie wurde die Kombination aus Obinutuzumab mit Chemotherapie versus Rituximab mit Chemotherapie bei bisher unbehandelten Patienten mit indolenten Lymphomen (vornehmlich follikulären) getestet.

In beiden Therapiearmen wurde nach Beendigung der Chemotherapie noch eine Erhaltungstherapie bestehend aus einer Antikörperapplikation alle 2 Monate über 2 Jahre durchgeführt. Diese gross angelegte Studie schloss mehr als 1200 Patienten ein und wurde in mehreren Ländern durchgeführt. Die Ansprechraten in beiden Behandlungsrahmen waren ähnlich. Es zeigte sich jedoch eine signifikante Verlängerung des sog. Progressions-freien Überlebens (PFS) für Patienten, die mit Obinutuzumab behandelt wurden. Im Schnitt ist Progressions-freies Überleben mit Obinutuzumab 1,5 mal länger als mit Rituximab und kann damit wahrscheinlich das Progressions-freie Überleben im Schnitt von 6 auf 9 Jahre verlängern. Es verzögert sich auch deutlich der Zeitpunkt bis zur Initiierung der nächsten Therapielinie und damit weisen Obinutuzumab-behandelte Patienten ein längeres Therapie-freies Intervall auf. Das Gesamtüberleben unterscheidet sich nicht und belegt damit erneut, dass in der Behandlung des Follikulären Lymphoms sehr effektive Rezidivtherapien zur Verfügung stehen. Bisher wird Obinutuzumab bei Patienten mit follikulärem Lymphom in der Schweiz nicht in der Erstlinientherapie eingesetzt, steht aber in der Zweitlinientherapie in Kombination mit Bendamustin zur Verfügung. Damit besteht für Patienten mit Follikulärem Lymphom



Prof. Dr. med. Christoph Renner

nach Rituximab Erstlinientherapie eine gute Möglichkeit, mit Obinutuzumab in der sogenannten Zweitlinientherapien behandelt zu werden.

Therapie des aggressiven Lymphoms

Klinisch relevant waren meines Erachtens vornehmlich negative Studien in der Behandlung des sog. diffus-grosszelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL). So wurde mit Spannung der Vergleich zwischen Obinutuzumab (G) + CHOP Chemotherapie und Rituximab (R) + CHOP Chemotherapie bei unbehandelten DLBCL Patienten erwartet. In dieser grossen Studie mit mehr als 700 Patienten pro Behandlungsarm konnten Patienten ab dem 18. Lebensjahr eingeschlossen werden. Die jeweiligen Studienzentren mussten festlegen, ob sie 6 oder 8 Zyklen Chemotherapie alle 3 Wochen bei 8 Zyklen Immuntherapie applizieren wollten. Primärer Endpunkt war wieder das Progressions-freie Überleben (PFS). In der Analyse des Therapieansprechens zeigte sich bereits kein Unterschied zwischen dem G-CHOP und R-CHOP Therapiearm mit einer Gesamtansprechraten von 81,7 respektive 80,3%. Damit spricht ein Grossteil der Patienten auf die Therapie an. Das PFS betrug nach 2 Jahren 73% im G-CHOP und 71% im R-CHOP Arm. Auch im Gesamtüberleben ergab sich bisher kein Unterschied. G-CHOP Patienten hatten etwas mehr Nebenwirkungen mit erhöhten Infektionsraten als auch den typischen infusionsbedingten Reaktionen. Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass aufgrund der bisher veröffentlichten Daten G-CHOP R-CHOP in der DLBCL Therapie nicht ersetzen wird. Damit sollten die meisten DLBCL Patienten weiterhin R-CHOP Immun-Chemotherapie erhalten. Insgesamt sollten 6-8 Zyklen alle 3 Wochen gegeben werden.

Häufig wird gerade bei jüngeren Patienten mit aggressivem Lymphom der Vorwurf erhoben, dass

eine R-CHOP Therapie nicht intensiv genug wäre und damit auch zu wenig Patienten geheilt werden. Kleinere Studien hatten nahegelegt, dass jüngere/fittere Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung oder sog. ungünstigen Risikomeerkmalen eine intensivere Chemotherapie erhalten müssten. Als mögliche Therapieregimes seien hier R-EPOCH, R-CHOEP bzw. R-HyperCVAD genannt. Leider gibt es aber kaum Vergleichsstudien und damit kann eine fundierte Empfehlung nicht abgegeben werden. Individuelle Faktoren des Patienten als auch die Präferenz des behandelnden Arztes entscheiden häufig über die Wahl des Therapieregimes. In einer nun am Kongress vorgestellten Studie wurde das in den USA sehr beliebte R-DA-EPOCH Regime mit dem häufig in Europa eingesetzten R-CHOP Regime verglichen. Auch in dieser Studie konnten Patienten ab dem Stadium II im Alter ≥ 18 eingeschlossen werden. Ein Kritikpunkt an dieser Studie ist sicherlich die extrem lange Rekrutierungsphase von Februar 2005 bis August 2013 mit Datenanalyse im November 2016. Insgesamt wurden etwas mehr als 260 Patienten pro Studienarm eingeschlossen und für die Analyse standen 230 Patienten pro Arm zur Verfügung. Auch in dieser Studie zeigten bereits die Ansprechraten von 89,3% für R-CHOP versus 88,8% für R-DA-EPOCH keinen Unterschied bei guter Wirksamkeit. Das sog. Ereignis-freie Überleben (EFS) war in beiden Armen nahezu deckungsgleich und auch für das Gesamtüberleben ergab sich kein Unterschied. Wie zu erwarten, war die Toxizität im R-DA-EPOCH Arm deutlich höher und führte zu einer Steigerung an Fieberepisoden als auch Bluttransfusionen. Zusammenfassend muss man damit sagen, dass sich eine Dosisintensivierung anscheinend nicht vorteilhaft in der Behandlung des diffus-grosszelligen B-Zell-Lymphoms etablieren kann. Man sollte jedoch bei der Interpretation berücksichtigen, dass zum einen eine extrem lange Rekrutierungsphase einen möglichen (negativen) Einfluss auf den Patienteneinschluss genommen hat und verschiedene DLBCL Subtypen vermischt wurden. Sog. Primär mediastinale B-Zell-Lymphome und auch Double-hit Lymphome sind bisher Entitäten, bei denen die meisten Zentren dosisintensivierte Regime wie R-DA-EPOCH einsetzen. Leider ist die Fallzahl in der vorliegenden Studie zu klein, um aussagekräftige Daten für diese relevanten Subgruppen zu erhalten.

Als letzte grosse DLBCL Studie möchte ich kurz auf die Daten der REMARC Studie eingehen. Diese Studie testete die Frage, ob eine Lenalidomid Erhaltungstherapie bei DLBCL Patienten im Alter von 60 bis 80 Jahren nach R-CHOP Induktionstherapie (6 oder 8 Zyklen) zu einer signifikanten PFS Verlängerung führt. Diese Fragestellung ist relevant, da zum Beispiel gut die Hälfte aller DLBCL Patienten älter als 60 Jahre einen Rückfall ihrer Erkrankung erleiden. Damit muss versucht werden, nach gutem Ansprechen auf R-CHOP Therapie einen Rückfall im

Verlauf zu verhindern. Dies könnte ggf. durch den Einsatz des Immunmodulators Lenalidomid (Handelsname Revlimid) erzielt werden. In die Studie konnten DLBCL Patienten eingeschlossen werden, die nach R-CHOP Therapie eine komplette (Verschwinden aller Lymphomherde) oder partieller Remission (deutliche Rückbildung aller Lymphomherde) erreichten. Die Lenalidomid Tablettentherapie erstreckte sich dann über 2 Jahre. Als Ergebnis zeigte sich eine deutliche Verlängerung des Progressions-freien Überlebens um ca. 2 Jahre. Etwas erstaunlich zeigt sich bisher kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (OS). Wie zu erwarten, waren die Blutwerte (Anzahl an Abwehrzellen) im Lenalidomid-Arm etwas schlechter. Aus meiner Sicht sind diese Daten von klinischer Bedeutung, da die DLBCL Behandlung bei älteren Patienten immer noch unbefriedigende Ergebnisse liefert. Jegliche Form der Verlängerung des Therapieansprechens im Rahmen der Erstlinientherapie sollte daher ausreichend geprüft werden. Gemäss vorliegender Studie lässt sich mit Lenalidomid der Zeitpunkt bis zum Auftreten eines Rückfalls im Schnitt um 2 Jahre hinauszögern. Allerdings muss ich nochmals festhalten, dass man durch die Therapie anscheinend nicht länger überlebt.

Vielversprechend für die Zukunft sind neue Immuntherapien. Ein Ansatz beruht dabei auf einer Umprogrammierung Patienten-eigener Abwehrzellen. Dabei werden sog. T-Zellen aus dem Blut isoliert und genetisch so verändert, dass sie von nun an die Lymphomzellen als fremd erkennen und abtöten können. Zudem werden diese veränderten Zellen (sog. CAR-T Zell Technologie) ausserhalb des Organismus vermehrt und dann wie bei einer Bluttransfusion dem Patienten zurückgegeben. Der Aufwand ist derzeit noch erheblich, da die Produktion für jeden Patienten individuell erfolgt und ca. 3 Wochen in Anspruch nimmt. Die grösste aktuell präsentierte Studie (ZUMA 1) bei 72 Patienten mit mehrfach vorbehandelter DLBCL Erkrankung zeigte eine erfreulich hohe Gesamtansprechrates von 79% mit einer kompletten Ansprechrates von 52%. Damit könnte diese Therapieform in Zukunft eine Option für Patienten mit Rückfall ihrer Erkrankung darstellen und wird hoffentlich rasch auch in der Schweiz klinisch verfügbar sein.

Mantelzell-Lymphom

Das Mantelzell-Lymphom ist eine seltene Lymphom-erkrankung, deren Behandlung sich in den letzten Jahren stark gewandelt hat. Aufgrund einer schlechten Prognose sollten sog. fitte Patienten möglichst intensiv mit einer intensiven Chemotherapie und einer eigenen Stammzelltherapie behandelt werden. Strittig war bisher, ob nach dieser intensiven Therapie noch eine Rituximab-Erhaltungstherapie (wie beim deutl. langsamer wachsenden Follikulären Lymphom) erfolgen sollte. Eine französische Studiengruppe hat diese Fragestellung nun im Rah-

men einer Studie beantwortet: Fitte Patienten mit Mantelzell-Lymphomkrankung erhielten zunächst 4 Therapiezyklen R-DHAP gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (BEAM) mit autologem Stammzellersatz. Anschliessend wurden dann 2 Gruppen gebildet und eine Gruppe mit Rituximab alle 2 Monate über 3 Jahre behandelt. Die andere Gruppe erhielt keine prophylaktische Therapie. Die mit Spannung erwarteten Ergebnisse zeigten nun, dass die Rituximab-Therapie das Gesamtüberleben deutlich verlängert und damit Bestandteil der Therapie sein sollte. Es ist zu hoffen, dass die Kostenträger dieser Studie folgen werden und bei entsprechender Anfrage einer Rituximab-Therapie zustimmen.

Hodgkin-Lymphom

Als Letztes möchte ich noch kurz auf die Therapie des Hodgkin-Lymphoms (HL) eingehen. Das Hodgkin-Lymphom spielt eine besondere Rolle, da es eine hohe Heilungsrate durch Chemo- bzw. Strahlentherapie aufweist und nur wenige Patienten

einen Rückfall erleiden. Wenn es aber zu einem Rückfall kommt, so kann die Erkrankung bei diesen häufig sehr jungen Patienten nicht mehr durch Chemotherapie geheilt werden. Daher wurden bereits frühzeitig neue Therapieansätze wie die Immuntherapie erprobt. Die Wirksamkeit einer Immuntherapie bei der das Patienten-eigene Immunsystem stimuliert wird scheint recht hoch zu sein und erzielt Ansprechraten von knapp 75%. Damit hat sich die Immuntherapie beim Hodgkin-Lymphom etabliert und konsequenterweise auch kürzlich die Zulassung in den USA erhalten. Damit sollten auch Schweizer Patienten Zugang zu dieser neuen Therapieform haben.

Zusammengefasst möchte ich festhalten, dass die Lymphomtherapie auf einzelnen Gebieten grosse Fortschritte macht. Die beruht zum einen auf der Entwicklung neuer Substanzen, zum anderen aber auch auf einem besseren Verständnis der Krankheitsentwicklung. Es bleibt zu hoffen, dass wir weiterhin steigende Heilungsraten bei guter Therapieverträglichkeit erreichen können.

Prof. Dr. med. Christoph Renner