

Der Onkologe

Organ der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Supportivtherapie

Ganzheitliche Behandlungskonzepte auf der Basis aktueller Leitlinien

Indexed in Science Citation Index Expanded

Erhöhen Bluttransfusionen das Rückfallrisiko bei Krebs?

Höhepunkte des ASH 2014

Maligne Dünndarmtumoren



ASH 2014 – Höhepunkte aus der Jahrestagung der amerikanischen Hämatologen

San Francisco, 06.–09.12.2014

Die 56. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) zog rund 26.000 Teilnehmer aus über 100 Ländern an und bot eine Vielzahl spannender Forschungsergebnisse zur Therapie von Erkrankungen des blutbildenden Systems.

Maligne Lymphome

Brentuximab Vedotin verlängert bei Hodgkin-Patienten das Überleben nach Stammzelltransplantation

Für ungefähr die Hälfte aller Patienten mit rezidivierten und refraktären Hodgkin-Lymphomen ist Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation kurativ. Bei der anderen Hälfte der Patienten kommt es – mit begrenzten weiteren Behandlungsoptionen – wieder zur Progression. Die AETHERA-Studie untersuchte die Wirkung von Brentuximab Vedotin (BV) – ein Konjugat aus einem Anti-CD30-Antikörper und einer Substanz, die Mikrotubuli zerstört (Monomethyl Auristatin E; [1]). Brentuximab Vedotin hatte zuvor bei refraktären Krankheitssituationen eine Response-Rate von 75% erreicht. Rund 330 Patienten mit erhöhtem Progressionsrisiko nach Stammzelltransplantation – kein Ansprechen auf Primärtherapie, Rezidiv weniger als 12 Monate nach Primärtherapie oder extranodale Erkrankung – wurden randomisiert für bis zu 16 Zyklen Brentuxi-

ma alle 3 Wochen oder Placebo, jeweils mit Best Supportive Care.

Im Fall von Progression konnte Entblindung erfolgen und Placebo-Patienten im Rahmen einer anderen Studie BV erhalten. Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und die Sicherheit bzw. Verträglichkeit. Nach einem medianen Follow-up von 2 Jahren konnte für die Patienten im BV-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm eine um 20% höhere PFS-Rate festgestellt werden (65% vs. 45%, ■ Abb. 1). Der Vorteil für BV war konsistent durch alle Subgruppen von Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren periphere Neuropathien (56% vs. 16%), Neutropenien (35% vs. 12%) und Infektionen des oberen Respirationstrakts (26% vs. 23%). Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht in den beiden Armen. 85% der Patienten im Placebo-Arm waren allerdings nach Progression mit BV behandelt worden.

Stammzelltransplantation auch bei HIV-assoziierten Lymphomen möglich

HIV-Infektionen gehen mit einem erhöhten Risiko für Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphome (NHL, HL) einher. Patienten mit HIV-assoziierten Lymphomen (HAL) hatten lange eine ungünstigere Prognose, auch weil sie die üblichen Therapien schlecht vertrugen. Mittlerweile ermöglichen es aber die hochwirksamen antiretroviralen Therapien, auch die-

se Patienten intensiver und gemäß Standard zu behandeln. Unklar ist aber weiterhin, ob angesichts der Immunsuppression auch eine Stammzelltransplantation möglich wäre. Um hier Erfahrungen zu sammeln, wurden im Rahmen einer multizentrischen Studie 40 Patienten mit einer kontrollierten HIV-Infektion und aggressiven NHL oder Hodgkin-Lymphom [2] nach Hochdosistherapie mit dem BEAM-Regime (Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan) einer autologen Stammzelltransplantation unterzogen. 100 Tage nach der Transplantation hatten 36 Patienten (92%) eine komplette Remission erreicht, nur 2 hatten einen Rückfall. Ein Patient war verstorben. Zwar kam es bei 17 Patienten zu teils schweren Infektionen, aber nach einem Jahr lebten noch 86,6% der Patienten. Die Autoren folgern, dass eine autologe Stammzelltransplantation auch bei HAL-Patienten durchführbar und hoch wirksam ist.

Akute lymphatische Leukämie

Bispezifischer Antikörper hoch effektiv bei ALL mit minimaler Resterkrankung

Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie, die sich in Remission befinden, können noch Spuren einer Resterkrankung (MRD) aufweisen, definiert als mit PCR oder Flow-Zytometrie nachweisbare Leukämiezellen im Knochenmark. Eine persistierende oder erneut auftretende MRD ist mit einem erhöhten Rück-

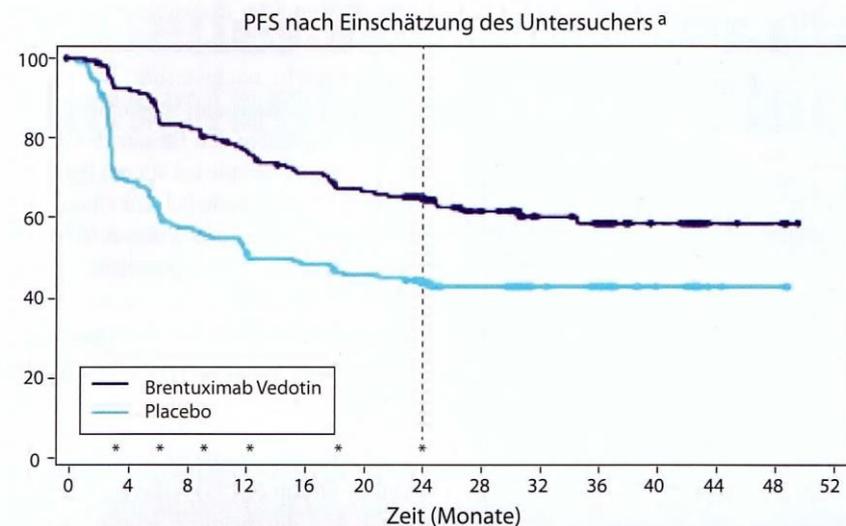


Abb. 1 ▲ Nach 2 Jahren sind im Vergleich zum Placebo-Arm 20% weniger Patienten in der Brentuximab-Vedotin-Gruppe progredient geworden. ^aDie Bestimmung des progressionsfreien Überlebens (PFS) durch die Forscher enthielt außer CT auch Informationen von radiologischem und klinischem Lymphom-Assessment

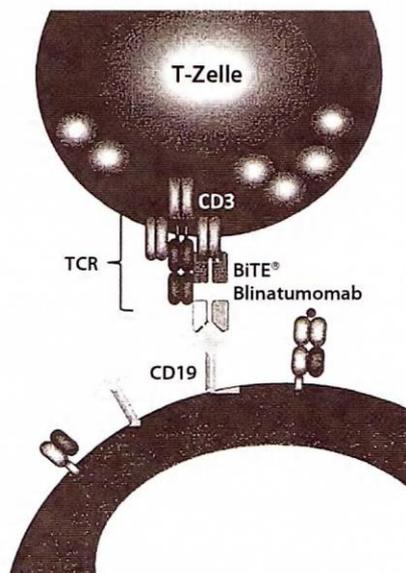


Abb. 2 ▲ Blinatumumab verbindet die Krebszelle mit der T-Zelle, wodurch letztere dazu aktiviert wird, die Krebszelle zu bekämpfen

fallrisiko verbunden. Mit dem primären Endpunkt MRD-Response untersuchte eine Phase-II-Studie die Wirksamkeit von Blinatumumab, einem sog. bispezifischen T-Zell-Aktivator (BiTE®; [3]). Dies sind Antikörperkonstrukte, die eine Brücke zwischen T-Zelle und Krebszelle bilden. Blinatumumab bindet an der einen Seite an CD19-Proteine, die meist auf der Oberfläche von ALL-Zellen zu finden sind, und mit der anderen Seite an CD3-Rezeptoren der T-Zellen, wodurch diese

dazu aktiviert werden, die Krebszelle anzugreifen (■ **Abb. 2**).

In die BLAST-Studie wurden 116 Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer-B-Vorläufer-ALL in kompletter hämatologischer Remission (<5% Blasten im Blut nach 3 Zyklen Chemotherapie), aber mit verbliebener Resterkrankung ($\geq 10^{-3}$ Leukämiezellen im Knochenmark) aufgenommen. Sie wurden 4 Wochen lang mit einer kontinuierlichen Infusion von $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ Blinatumumab behandelt, worauf eine zweiwöchige Pause folgte. Bei Response nach dem 1. Zyklus konnten bis zu 4 weitere Therapiezyklen folgen, oder eine allogene Stammzelltransplantation bei Verfügbarkeit eines Spenders.

Bei 78% der auswertbaren Patienten wurde – mehrheitlich bereits nach dem 1. Zyklus – eine komplette MRD-Response festgestellt, d. h., es war keine Resterkrankung mehr nachweisbar. An Nebenwirkungen traten besonders Kopfschmerzen, Fieber und Fatigue auf, die auf die Freisetzung von Zytokinen zurückzuführen sind – konsistent mit einer Aktivierung von T-Zellen. Die Analyse nach einem Follow-up von mindestens 18 Monaten wird zeigen, ob sich die rasche MRD-Response auf Blinatumumab auf die Responsedauer und das Überleben auswirkt. Aufgrund überzeugender Vorergebnisse bei rezidivierender und refraktärer B-Vorläufer-ALL

erhielt Blinatumumab Anfang Dezember 2014 die FDA-Zulassung für die Behandlung bei dieser Indikation.

Aktivierung von T-Zellen durch den Chimeric Antigen Receptor (CAR)

Im CAR-Prozess werden ebenfalls T-Zellen aktiviert, hier durch den Chimeric Antigen Receptor (CAR), der ebenfalls CD19-Antigene zum Ziel hat. Beim CAR-Prozess werden dem Patienten T-Zellen entnommen und so modifiziert, dass sie die CD19-exprimierenden Zellen angreifen können. Dann werden diese experimentell erzeugten sog. CTL019-Zellen dem Patienten zurückinfundiert. Erste Auswertungen einer Pilotstudie mit dieser Methode bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter oder refraktärer ALL wurden bei der ASH-Konferenz 2013 vorgestellt. Nun liegen Ergebnisse nach längerem Follow-up vor [4]. 36 von 39 Kindern erreichten ein komplettes Ansprechen. Sechs Monate nach der Behandlung waren noch drei Viertel der Kinder am Leben, 70% rückfallfrei. 15 Kinder, deren Behandlung schon 1 Jahr zurücklag, waren noch in Remission. Im Fall von Ansprechen auf die Behandlung waren teilweise noch 31 Monate nach der Rückinfusion CTL019-Zellen nachweisbar. An Toxizität trat auf, was durch die Freisetzung von Zytokinen und durch Makrophagenaktivierung zu erwarten war: das Cytokin-release- und das Macrophage-activation-Syndrom. Eine Kontrolle dieser Nebenwirkungen war durch Interleukin-6-Blockade mit Tocilizumab gut möglich.

Pädiatrische Therapieprotokolle auch bei jungen Erwachsenen anwenden

In retrospektiven Fallanalysen zeigte sich schon, dass junge erwachsene ALL-Patienten davon profitierten, wenn sie statt mit einem Regime für Erwachsene mit einem – aggressiveren – pädiatrischen Protokoll therapiert werden. Trotzdem werden die meisten Patienten zwischen 16 und 39 Jahren mit Erwachsenen-Regimen behandelt. Für einen prospektiven Vergleich wurden in einer U.S.-Intergroup-Studie 296 Adoleszente und junge Erwachsene mit B- oder T-ALL mit einem erfolgreichen pädiatrischen Standardprotokoll behandelt [5],

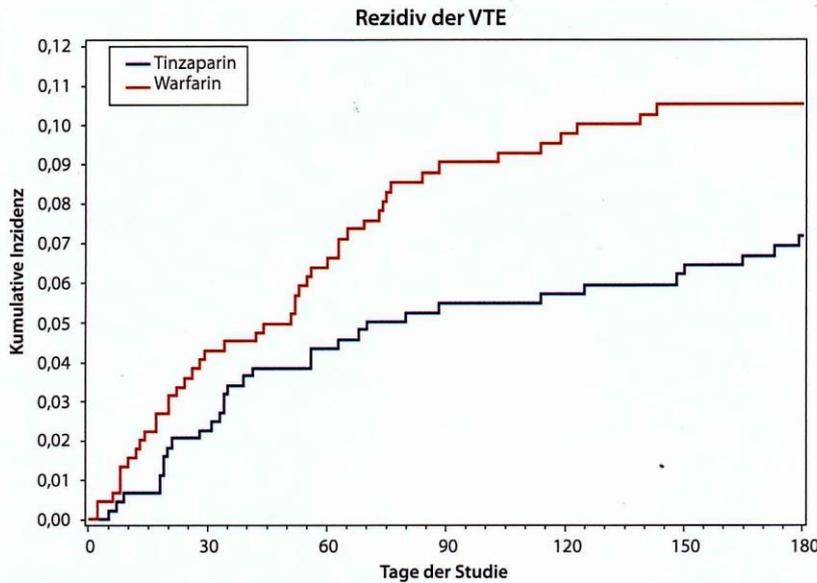


Abb. 3 ▲ Kumulative Inzidenz von rezidivierenden venösen Thromboembolien (VTE): Tinzaparin vs. Warfarin. (Nach [7] <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper77065.html>)

bestehend aus 4 intensiven Kursen Chemotherapie. Nach 2 Jahren Nachbeobachtung lebten noch 78% der Patienten, 66% rückfallfrei. Prognostisch für schlechtere Resultate in Subgruppenanalysen waren hohe initiale Leukozytenzahlen sowie der Nachweis von minimaler Resterkrankung nach dem ersten Therapiemonat. Auch bei den Patienten mit „Philadelphia-Chromosom-ähnlicher Genexpression“ (rund 30%) war dies der Fall (52% EFS nach 2 Jahren vs. 81% in der Gruppe ohne diese genetische Veränderung). Fünf Patienten starben therapiebedingt.

Bemerkenswert, so die Autoren, ist die signifikant verlängerte rückfallfreie Zeit, die in historischen Kontrollen nur bei 39% lag. Auf der Grundlage dieser Studie sollte nun weiter untersucht werden, wie man pädiatrische Protokolle für junge Erwachsene leicht modifizieren kann, um einerseits die Toxizität zu verringern, andererseits aber die bei Kindern erreichten guten Resultate auch für Adoleszente zu realisieren. In zukünftigen Studien könne man z. B. zielgerichtete Antikörper oder Kinaseinhibitoren in die Protokolle integrieren, um eine MRD zu verhindern und ein längeres Überleben zu erzielen.

Ältere Patienten mit Ph(+)-ALL – Nutzen für Nilotinib

Wenn auch die Remissionsraten für ältere Patienten mit ALL in der letzten Zeit insgesamt immer besser geworden sind, so gilt dies leider nicht für die Philadelphia-Chromosom-positive ALL [Ph(+)-ALL], die ca. ein Drittel der Erkrankungen ausmacht. Hier könnte eine gegen BCR-ABL gerichtete Therapie günstig sein. Dies lässt zumindest eine Phase-II-Studie vermuten, die 47 nicht oder nur wenig intensiv vorbehandelte Patienten ab 55 Jahren mit Ph(+) und/oder BCR-ABL1-positiven ALL einschloss [6]. Zusätzlich zu einer Behandlung nach dem EWALL-PH-02-Protokoll erhielten sie ab Beginn der Induktion zweimal täglich Nilotinib für bis zu 2 Jahre. Endpunkte waren primär das ereignisfreie Überleben nach einem Jahr, sekundär die Rate an hämatologischen und molekularen Vollremissionen.

Zum Zeitpunkt der vorgestellten Interimsanalyse waren 36 Patienten hinsichtlich der Response auswertbar. Von diesen hatten 35 ein komplettes hämatologisches Ansprechen erreicht, das nach einem medianen Follow-up von 211 Tagen bei 31 Patienten Bestand hatte. Eine komplette molekulare Remission wurde bei 30% der 32 diesbezüglich evaluierbaren Patienten während der Induktion, bei weiteren

42% während der Konsolidierung festgestellt. Bei 9 Patienten war kein BCR-ABL-Protein mehr nachweisbar. Die Ergebnisse, so der deutsche Studienleiter Ottmann, empfehlen den Einsatz dieser zielgerichteten Therapie bei älteren Patienten mit Ph(+)-ALL zusätzlich zur Chemotherapie. Allerdings müsse dies noch durch weitere Studien bestätigt werden.

Early-Thymic-Precursor-Immunphänotyp kein ungünstiger Prognosefaktor bei T-ALL

Eine Phase-III-Studie der Children's Oncology Group (COG) – die größte, die je bei T-ALL durchgeführt wurde – konnte zeigen, dass Kinder mit T-ALL vom Early-Thymic-Precursor (ETP)-Immunphänotyp nach risikoadaptierter intensiver Chemotherapie keine ungünstigere Prognose haben – anders als einige Studien nahegelegt hatten. Von den 1144 eingeschlossenen Kindern waren 11% als ETP klassifiziert worden, 17% als „Near-ETP“ (ETP, aber erhöhtes CD5) und 71,6% als Non-ETP. Alle erhielten eine Standardinduktionstherapie und wurden dann entsprechend der Response in 3 Risikogruppen – normal, mittel, hoch – zugeteilt und entsprechend weiterbehandelt. Obwohl die Induktion bei ETP und Near-ETP deutlich häufiger fehlgeschlug als bei Non-ETP (7,8% und 6,7% vs. 1,1%), unterschieden sich ereignisfreies und Gesamtüberleben nach 5 Jahren nicht signifikant zwischen den Gruppen: 87% bzw. 93% bei ETP, 84,4% bzw. 91,6% bei Near-ETP und 86,9% bzw. 92% bei Non-ETP.

Vergleiche unterschiedlicher antithrombotischer Therapien

Venöse Thromboembolien (VTE) zu verhindern, ist eine große Herausforderung in der Onkologie. Aktuelle Leitlinien empfehlen bereits, statt Warfarin niedermolekulare Heparine zu verwenden, um das Risiko für VTE zu verringern. Wegen der noch spärlichen Evidenz für die Onkologie wird hier aber bisher immer noch vielfach Warfarin bzw. Marcumar gegeben. Eine große Phase-III-Studie sollte nun die Effektivität und Sicherheit des niedermolekularen Heparins Tinzaparin in der Onkologie bestätigen: Die multinationale

Catch-Studie schloss 900 Krebspatienten nach einer tiefen Beinvenenthrombose oder Lungenembolie ein [8]. Bei mehr als der Hälfte der Patienten lag eine metastasierte Erkrankung vor. Zur Prävention von erneuten VTE erhielten sie im randomisierten Setting entweder Tinzaparin einmal täglich für 6 Monate oder Tinzaparin für 5 bis 10 Tage, gefolgt von Warfarin. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum erneuten Auftreten einer akuten Venenthrombose. Während der Studiendauer kam es bei 6,9% der Patienten im Tinzaparin-Arm zu VTE, verglichen mit 10% im Warfarin-Arm (■ **Abb. 3**). Zwar erreichte die Reduzierung von VTE durch Tinzaparin kein Signifikanzniveau (6,9% vs. 10%; $p=0,07$), aber für symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen war dies der Fall (2,7% vs. 5,3%; $p=0,04$). Schwerwiegende Blutungen waren in beiden Gruppen gleich häufig (2,9% vs. 2,7%), aber unter Tinzaparin kam es zu signifikant weniger klinisch relevanten Blutungen, die nicht als „major“ klassifiziert waren (11% vs. 16%; $p=0,03$). Das Gesamtüberleben nach 6 Monaten unterschied sich mit 59% vs. 60% nicht. Damit konnte hinsichtlich einiger Komponenten des primären Endpunkts ein Vorteil für Tinzaparin gezeigt und zugleich die Sicherheit der Behandlung bestätigt werden.

Inzidentielle Lungenembolien – Antikoagulation senkt Risiko rekurrenter VTE

Tumorassoziierte inzidentelle – also zufällig diagnostizierte – Lungenembolien (IPE) treten nach Schätzungen bei etwa 3% der Patienten auf. Das Wissen um Prognose und geeignete Behandlung ist jedoch begrenzt. Eine gepoolte Analyse von Daten zu den Verläufen von über 900 Krebspatienten mit IPE aus 11 Beobachtungsstudien und Registern sollte mehr Klarheit bringen. Betrachtet wurden die Inzidenz von erneuten symptomatischen VTE und von schweren Blutungsereignissen sowie die Mortalität nach 6 Monaten. Die nach aufgetretenen Lungenembolien (IPE) in Abhängigkeit davon, ob sie nach der IPE-Diagnose antikoagulierend behandelt worden waren oder nicht, und welche Medikamente eingesetzt wurden [9]. Es zeigte

sich, dass das Risiko, nach IPE erneut eine Thrombose zu entwickeln, ohne antikoagulierende Therapie doppelt so hoch war (12%) wie bei Patienten, die entweder niedermolekulare Heparine (LMWH; 6,2%) oder Vitamin-K-Antagonisten (VKA) erhalten hatten (6,2 bzw. 6,4%). Das Risiko größerer Blutungen war unter VKA-Therapie mit 13% deutlich höher als unter LMWH (3,9%; HR 3,2). Nach 6 Monaten betrug die Mortalität in der unbehandelten Gruppe 47%, in der LMWH-Gruppe 37% und in der VKA-Gruppe 28%. Diese Daten empfehlen es, Krebspatienten nach aufgetretenen IPE antikoagulierend zu behandeln. Im Hinblick auf das Blutungsrisiko ergab auch diese retrospektive Analyse einen Vorteil für LMWH.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Junker
Klinische und onkologische Pharmazie
Sellscheid 100, 42929 Wermelskirchen
junkerk.wermelskirchen@t-online.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Junker gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Der Beitrag enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Moskowitz CH et al (2014) The aethera trial: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of brentuximab vedotin in the treatment of patients at risk of progression following autologous stem cell transplant for hodgkin lymphoma. *Proceed, ASH* (abstr. 673)
2. Alvarnas J et al (2014) Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AHCT) in Patients with Chemotherapy-Sensitive, Relapsed/Refractory (CSRR) Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Associated Lymphoma (HAL): results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0803)/AIDS Malignancy Consortium (AMC-071) trial. *Proceed, ASH* (abstr. 674)
3. Goekbuget N et al (2014) BLAST: a confirmatory, Single-Arm, phase 2 study of Blinatumomab, a B-specific T-Cell Engager (BITE[®]) antibody construct, in patients with minimal residual disease B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Proceed, ASH* (abstr. 379)
4. Grupp SA et al (2014) T Cells Engineered with a Chimeric Antigen Receptor (CAR) Targeting CD19 (CTL019) have long term persistence and induce durable remissions in children with relapsed, refractory all. *Proceed, ASH* (abstr. 380)

5. Stock W et al (2014) Favorable Outcomes for Older Adolescents and Young Adults (AYA) with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): early results of U.S. intergroup trial C10403. *Proceed, ASH* (abstr. 796)
6. Ottmann OG et al (2014) Nilotinib (Tasigna[®]) and Chemotherapy for First-Line Treatment in Elderly Patients with De Novo Philadelphia Chromosome/BCR-ABL1 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): a trial of the European Working Group for Adult ALL (EWALL-PH-02). *Proceed, ASH* (abstr. 798)
7. Wood BL et al (2014) T-Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) Shows excellent outcome, lack of significance of the Early Thymic Precursor (ETP) Immunophenotype, and validation of the prognostic Value of End-Induction Minimal Residual Disease (MRD) in Children's Oncology Group (COG) study. *Proceed, ASH* (abstr. 1)
8. Lee AYY (2014) A Randomized Trial of Long-Term Tinzaparin, a Low Molecular Weight Heparin (LMWH), Versus Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism (VTE) in Cancer Patients – the CATCH Study. *Proceed, ASH* (abstr. LBA-2)
9. Von der Hulle T et al (2014) Risk of recurrent venous thromboembolism and major bleeding in cancer-associated incidental pulmonary embolism amongst treated and untreated patients: a pooled analysis of 926 Patients. *Proceed, ASH* (abstr. 590)