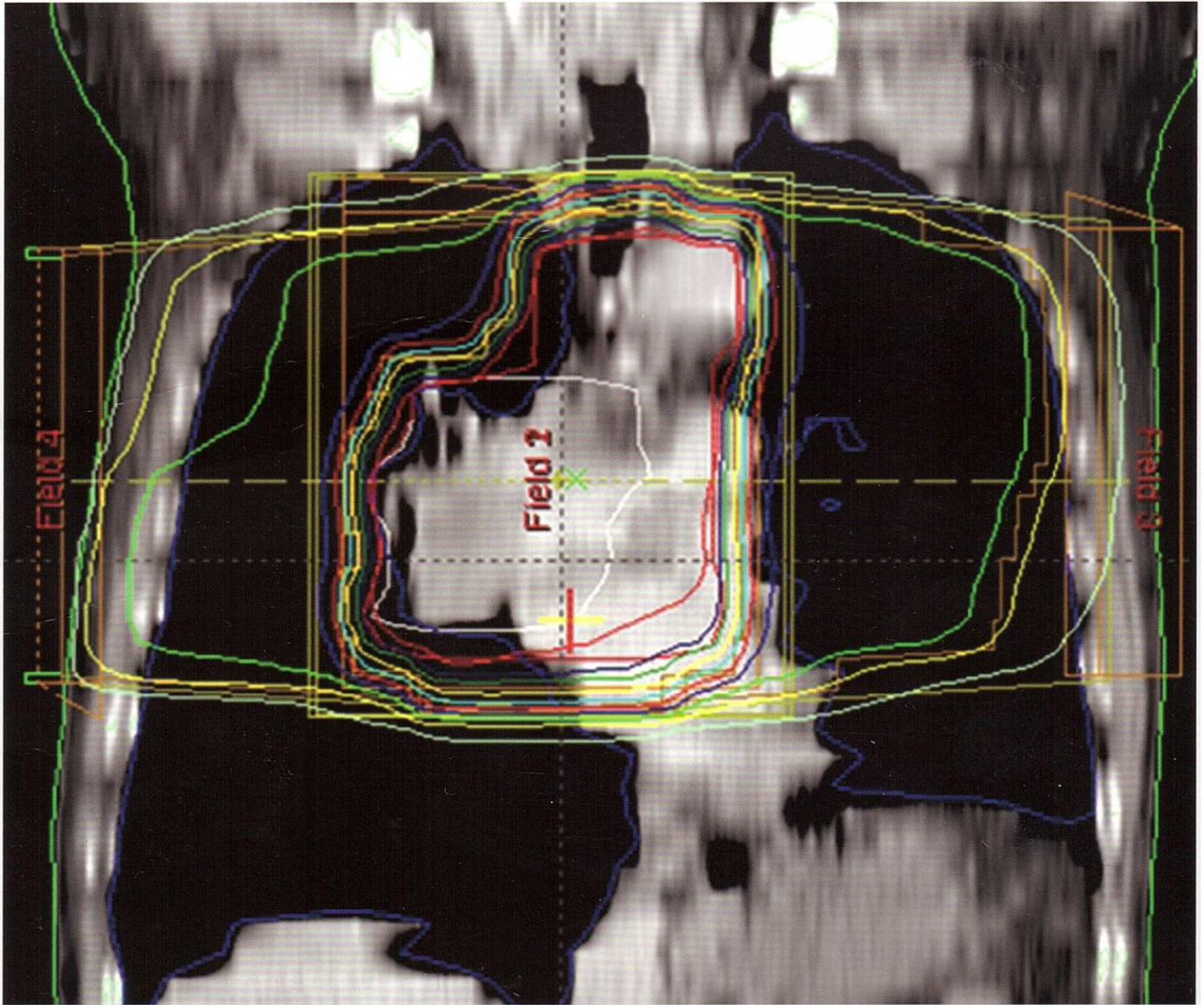


Onkologische Pharmazie

17. Jahrgang
Nr. 2/2015
ISSN-Nr. 1437-8825

ZEITSCHRIFT FÜR WISSENSCHAFT UND PRAXIS



Schwerpunktthema: Radiotherapie

Grundlagen der
Strahlentherapie

4

Kombinierte
Radiochemotherapie

7

Kinder-
Radiotherapie

16

Pflegeberatung in
der ambulanten
Strahlentherapie

24

Weltoffenheit und
Vernetzung:
Kongressbericht vom
23. NZW in Hamburg

27

Anforderungen an
den Strahlenschutz
bei nuklear-
medizinischen
Therapien

42

KONGRESSBERICHT

Jahrestreffen der amerikanischen Hämatologen (ASH) 2014

Vom 6. bis 9. 12. 2014 trafen sich zur 56. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) 26.000 Teilnehmer aus über 100 Ländern in San Francisco. Schwierig zu behandelnde Lymphome und Leukämien gehörten zu den Kernthemen dieses Kongresses.

► Carfilzomib verlängert das progressionsfreie Überleben von Patienten mit Multiplem Myelom

Für Patienten mit rezidiertem Multiplem Myelom (MM) stellt der Proteasominhibitor Carfilzomib eine neue Hoffnung dar. In Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason verlängerte Carfilzomib im Vergleich zur Behandlung mit nur Lenalidomid und Dexamethason das progressionsfreie Überleben um 8,7 Monate. Das zeigte die während der ASH-Tagung vorgestellten Phase 3 Studie ASPIRE.¹

Mittlerweile ist die Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason allgemein zum Standard bei rückfälligen und refraktären MM geworden (vgl. auch Info-Kasten S. 52). Um herauszufinden, ob es bei diesen Patienten nützlich ist, schon zu diesem frühen

Zeitpunkt der Therapielinie einen Proteasominhibitor – in diesem Fall Carfilzomib – hinzuzufügen, wurde die Studie ASPIRE aufgelegt. 792 Patienten aus 20 Ländern wurden randomisiert und dann entweder im „KRd“-Arm mit Carfilzomib (Kyprolis®, 20 mg/m², Tage 1+2 im ersten Zyklus, danach 27 mg/m²), Lenalidomid (Revlimid®, 25 mg pro Tag fortlaufend für 21 Tage, dann 7 Tage Pause) und niedrig dosiertes Dexamethason oder nur mit Lenalidomid und Dexamethason („Rd“-Arm) behandelt. Die Patienten im KRd-Arm bekamen an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eine 10-minütige Infusion. In beiden Studienarmen hatten 66% der Patienten vorher schon Bortezomib und 20% schon Lenalidomid erhalten. Im Median waren die Patienten für 22 Zyklen (KRd) bzw. 14 Zyklen (Rd) behandelt worden.

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse, die während des ASH-Meetings

vorgestellt wurde, zeigte sich für die Patienten im KRd-Arm eine fast 9 Monate (26,3 vs. 17,6 Monate; HR: 0,69 (0,57-0,83), $p < 0,0001$) längere Überlebenszeit als bei den Patienten im Vergleichsarm (Abb. 1). Das mediane Gesamtüberleben (OS) war bisher in keiner der beiden Gruppen erreicht. Es zeigte sich aber ein Trend eines längeren OS im KRd- gegenüber dem Rd-Arm (HR=0,79; 95% CI: 0,63-0,99; $p=0,018$). Nach 24 Monaten lebten noch 73,3% vs. 65,0%, und die Gesamtansprechraten betragen 87,4% vs. 66,9% (je KRd vs. Rd).

Zu Nebenwirkungen kam es bei 15,2% (KRd) vs. 17,4% (Rd) der Patienten. Die häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen (\geq Grad 3) waren Neutropenie (29,6% vs. 26,5%), Anämie (17,9% vs. 17,2%) und Thrombozytopenie (16,6% vs. 12,3%). Die häufigsten nichthämatologischen Nebenwirkungen (alle Grade) waren Diarrhö (42,3% vs. 33,7%), Fatigue (32,9% vs. 30,6%) und Husten (28,8% vs. 17,2%). Insgesamt führten aber die aufgetretenen Toxizitäten in der KRd-Gruppe zu weniger Abbrüchen der Therapie und diese Patienten wurden länger mit der Studienmedikation behandelt.



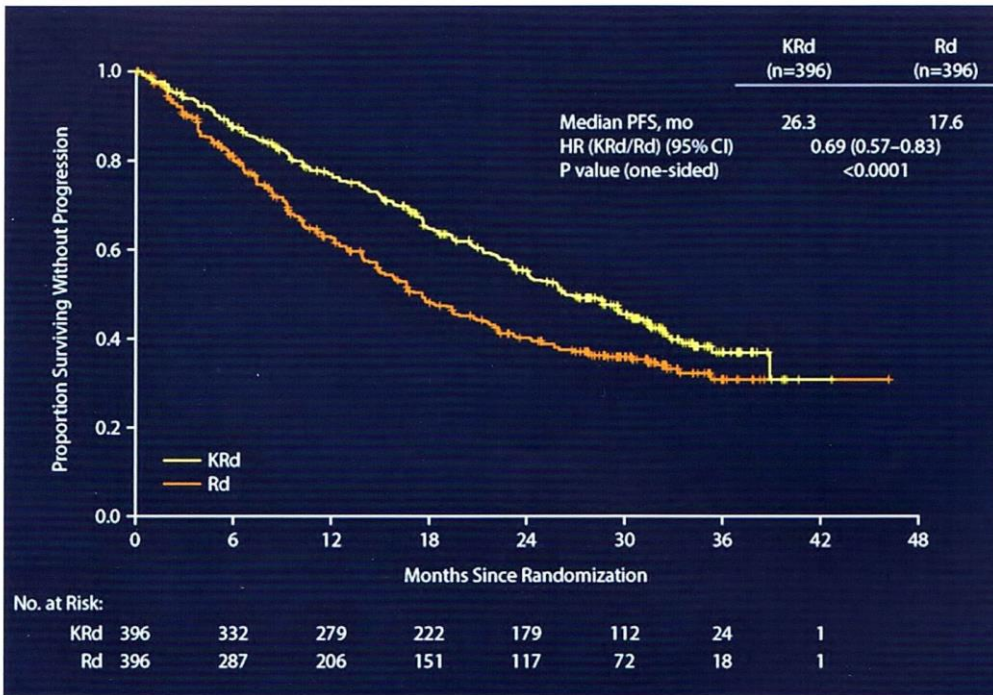


Abb. 1: Die Dreierkombination mit Carfilzomib führte zu einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben als die Zweierkombination aus nur Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason. (Quelle: Vortrag Keith Stewart)

Außerdem berichteten die Patienten von einer besseren Gesundheits-bezogenen Lebensqualität, gemäß dem EORTC QLQ-C30 Global Health Status/Quality-of-Life Score.

► **Mit L-Glutamin gegen Sichelzellanämie**

Sichelzellenanämie (SCD sickle cell disease) ist eine chronische Erkrankung, für die es nur wenige Behandlungsoptionen gibt. Meistens wird Hydroxycarbamid (Hydroxyurea)

zur Therapie eingesetzt. Wegen dessen Nebenwirkungen wird aber nach weiteren Therapieoptionen gesucht.

Gesteigerter oxidativer Stress spielt eine große Rolle bei der Pathophysiologie dieser Erkrankung. Labordaten zeigten, dass Glutamin als Vorläufer des Nicotinamidadenindinucleotid (NAD) dessen Wirkung als physiologisches Antioxidans erhöhen kann.

Deshalb wurde in einer Studie der Einsatz von L-Glutamin bei Patienten mit SCD getestet.² 230 Patienten im Alter von fünf bis 58 Jahren mit SCD, die schon mindestens zwei Episoden einer Sichelzellkrise (SCC) erlebt hatten, wurden in die Studie aufgenommen. Nach einer 2:1 Randomisierung wurden sie dann entweder 48 Wochen lang mit L-Glutamin (0,6 g/kg/Tag (max. 30 g); 152 Patienten) oder Placebo (78 Patienten) therapiert. Als primärer Endpunkt galt die

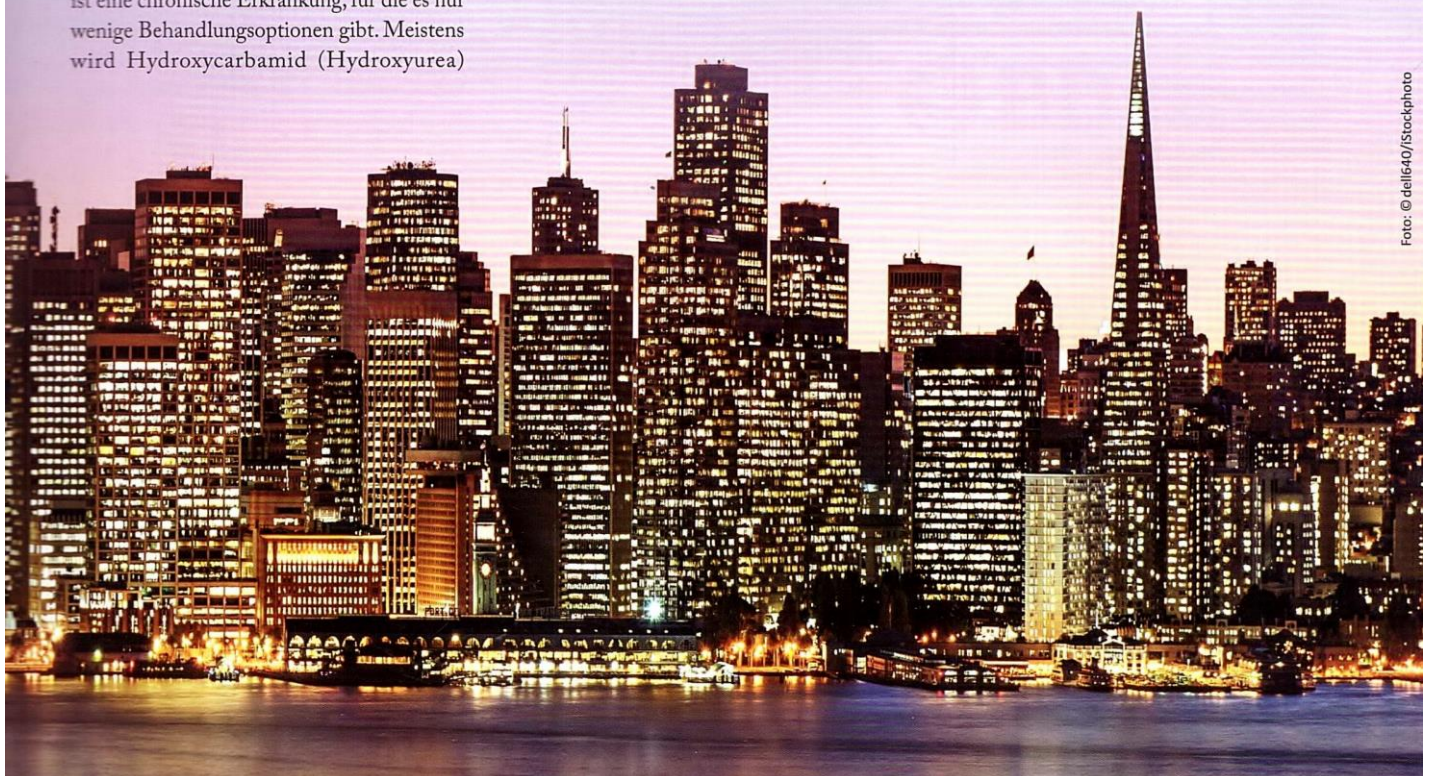


Foto: © dellie40/istockphoto

Anzahl an SCC. Es zeigte sich bei den mit Glutamin Behandelten eine signifikant geringere Anzahl an Krisen (3 vs. 4; $p=0,008$) und eine signifikant geringere notwendige Hospitalisierung (2 vs. 3; $p=0,005$). Die Zeit bis zum Auftreten einer Krise betrug in der Placebo-Gruppe 54 Tage vs. 87 Tage im Glutamin-Arm. Bezüglich auftretender Nebenwirkungen gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch bei Subgruppenanalysen von Hydroxyurea-Behandelten, Alter und Geschlecht wurden in allen Zielparametern im Glutamin-Arm durchgängig statistisch signifikant bessere Ergebnisse erzielt.

► **Bispezifischer Antikörper Blinatumumab hoch effektiv bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) mit minimaler Resterkrankung**

Selbst wenn Patienten mit einer akuten lymphatischen Leukämie durch erste Therapien zu einer Remission gebracht werden konnten, sind trotzdem dann oft noch Spuren von Leukämiezellen in ihrem Knochenmark vorhanden, was als minimale Resterkrankung (MRD) bezeichnet wird. Patienten, mit persistierender oder rezidivierender MRD nach ersten Therapien haben ein höheres Risiko für einen Rückfall als diejenigen, bei denen keine MRD nachweisbar ist.³

Falls noch eine MRD nachweisbar ist, so definieren viele Ärzte das als Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation (SCT). Dagegen spricht, dass Patienten mit einer hohen MRD, selbst wenn sie daraufhin einer Transplantation unterzogen werden, trotzdem nachher ein erhöhtes Rückfallrisiko haben.

In einer Phase-II Studie sollte deshalb die Wirksamkeit des bispezifischen Antikörpers Blinatumumab (BiTE-Antikörper, s. auch Kasten nächste Seite sowie Abb. 2), ermittelt werden, die MRD wurde als primäres Zielkriterium gewählt.⁴ Die BLAST-Studie rekrutierte 116 Erwachsene mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) in kompletter hämatologischer Remission (<5% Blasten im Blut nach drei CT-Zyklen), aber verbliebener Resterkrankung ($\geq 10^{-3}$ MRD-Zellen im Knochenmark). Sie wurden vier Wochen lang mit einer kontinuierlichen

Das **Multiple Myelom (MM)** ist die zweithäufigste hämatologische Krebserkrankung, die auf eine krankhafte Veränderung der Plasmazellen zurückzuführen ist. In Europa leben ungefähr 89.000 Menschen mit Multiplem Myelom und ca. 39.000 neue Fälle werden pro Jahr neu diagnostiziert.

Die klassische Kombinationstherapie besteht aus dem Zytostatikum Melphalan plus Prednison. Fast alle Patienten erfahren aber einen Rückfall. Als weitere Therapieoptionen stehen dann die Immunmodulatoren, die sogenannten IMiDs (Lenalidomid und Thalidomid) zur Verfügung, die sich als ausgesprochen wirksam bei MM erweisen haben.

Infusion von $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ Blinatumomab behandelt, danach erfolgte eine zweiwöchige Pause. Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten, konnten bis zu vier weitere Therapiezyklen bekommen oder bereits nach dem ersten Zyklus oder auch später, wenn ein allogener Spender zur Verfügung stand, eine Stammzelltransplantation erhalten. Es war die erste große internationale Studie, bei der sowohl die Einschlusskriterien als auch der Endpunkt sich auf das Vorhandensein von minimaler Resterkrankung bezog. Bei 113 Patienten war eine plausible Beurteilung der MRD möglich. Bei 78% dieser Patienten wurde ein komplettes Ansprechen bereits nach dem ersten Zyklus festgestellt, das heißt es war überhaupt keine Resterkrankung mehr nachweisbar.

An Nebenwirkungen traten besonders Kopfschmerzen, Fieber und Fatigue auf, die auf die Freisetzung von Zytokinen zurückzuführen ist. Das wiederum lässt auf die erfolgreiche Aktivierung der T-Zellen schließen.

Allerdings gab es zwei Todesfälle wegen Nebenwirkungen: einmal subdurale Blutung und eine atypische Pneumonie, die als Behandlungserfolg eingestuft wurde.

Die Nachbeobachtung dieser Studie wird zeigen, ob ein hohes MRD-Ansprechen einen Langzeit-Benefit für die Patienten wie kontinuierliche molekulare Remission und langes Überleben hat.

Für die Zweitlinientherapie ist seit 2007 das perorale Lenalidomid (Revlimid®) in Kombination mit Dexamethason zugelassen. Ebenfalls hoch wirksam bei MM sind die sogenannten Proteasom-inhibitoren. Sie bewirken eine Verlangsamung des Zellwachstums und eine Einleitung der Apoptose.

Der erste sowohl in den USA als auch in Europa zugelassene Proteasom-inhibitor ist Bortezomib (Velcade®). Carfilzomib ist ebenfalls ein Proteasom-inhibitor und wurde 2012 von der FDA als Drittlinientherapie zugelassen, wenn es schon unter zwei vorherigen, darunter auch einer Bortezomib-Behandlung zu Progressen gekommen ist.

► **Aktivierung von T-Zellen mit Hilfe des CAR-Prozesses bei ALL-Patienten**

Im sogenannten CAR-Prozess werden T-Zellen aktiviert, jetzt durch den *Chimeric Antigen Receptor (CAR)*. Ziele sind CD19-Antigene. Dem ALL-Patienten werden T-Zellen entnommen und so modifiziert, dass sie die CD19-exprimierenden Zellen angreifen können. Danach werden diese experimentell erzeugten so genannten CTL019 Zellen dem Patienten zurück infundiert. Nach den ersten Versuchen mit dieser Methode, die auch schon im letzten Jahr während der ASH-Tagung vorgestellt worden waren, konnten in diesem Jahr Details einer längeren Nachbeobachtungszeit vorgestellt werden. So waren in eine Studie 39 Kinder und junge Erwachsene (median 10 Jahre) mit rückfälliger oder behandlungsrefraktärer ALL aufgenommen und dieser CAR-Behandlung unterzogen worden.⁵ 36 von 39 Kindern erreichten ein komplettes Ansprechen. Sechs Monate nach der Behandlung waren noch 70% der Kinder frei von Krebszellen, und 75% hatten überlebt. Durch die längere Nachbeobachtungszeit konnte sogar schon gezeigt werden, dass 15 Kinder, deren Behandlung schon ein Jahr zurück lag, noch in Remission waren. Bei einigen Kindern, die auf die Therapie angesprochen hatten, waren noch 31 Monate nach der Rückinfusion CTL019 Zellen nachweisbar. An Toxizität

BiTE®-Antikörper

T-Zellen sind ein wichtiger Bestandteil des körpereigenen Immunsystems. Sie bekämpfen Krankheitserreger, die von außen in den Organismus eingeführt wurden, wie z.B. Viren. Sie können darüber hinaus auch Toxine in Krebszellen einbringen und dadurch deren Zelltod herbeiführen. Voraussetzung für Letzteres ist natürlich zunächst einmal, dass die T-Zellen die Krebszellen als fremd erkennen. Einige Krebszellen haben es nämlich erlernt, nicht als fremd erkannt zu werden.

Die sogenannten BiTE®-Antikörper (*bispecific T-cell-engager*) wurden und werden entwickelt, um T-Zellen zu aktivieren, Krebszellen erkennen und angreifen zu können. Sie bilden Brücken zwischen den Krebszellen und T-Zellen. So kann gezielt eine T-Zell-vermittelte Immunantwort gegen bestimmte Zielzellen, wie z.B. Tumorzellen gesteuert werden, was zur Tötung der Krebszelle führt. Blinatumumab ist ein solcher bispezifischer Antikörper, der an der einen Seite an CD19-Proteine bindet, die meist auf der Oberfläche von ALL-Zellen zu finden sind, und mit der anderen Seite an CD3-Rezeptoren der T-Zellen. (Abb. 2)

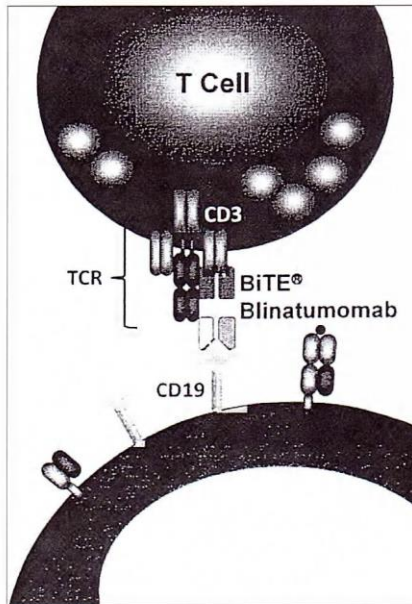


Abb. 2: Die Brücke, die Blinatumumab zwischen der Krebszelle und der T-Zelle bildet, erlaubt es der T-Zelle, direkt Proteine und Enzyme in die Krebszelle einzuschleusen und dort eine Apoptose auslösen. (Quelle: Vortrag Goekbuget)

die meisten Adoleszenten oder jungen Erwachsenen (16-39 Jahre) zurzeit noch meist mit Erwachsenen-Regimen behandelt.

Um den Unterschied prospektiv zu ermitteln, wurden in einer U.S. Intergroup Studie 296 Adoleszente und junge Erwachsene mit B-ALL oder T-ALL mit einem Standardprotokoll für Kinder behandelt (Capizzi).⁶ Dieses bestand aus vier intensiven Kursen Chemotherapie. Nach zwei Jahren Nachbeobachtungszeit lebten noch 78% der Patienten und 66% waren noch Rückfall-frei (EFS). Faktoren, die bei Patienten-Subgruppen zu schlechteren Resultaten führten, waren hohe initiale Leukozyten-Zahlen sowie der Nachweis von minimaler Resterkrankung nach dem ersten Therapiemonat. Bei den fast 30% der Patienten in dieser Studie, die eine Philadelphia-Chromosomen-ähnliche Genexpression aufwiesen, kam es auch zu einem schlechten Ergebnis (52% Zweijahres-Rückfallfreies Überleben vs. 81% EFS in der Gruppe ohne diese genetische Veränderung). Fünf Patienten starben aufgrund der Therapie.

Zusammenfassend wurde besonders auf signifikante Verbesserung der Rückfall-freien Zeit hingewiesen. Im Vergleich zu den 66% Patienten, die in dieser Studie nach zwei Jahren noch lebten, waren es in historischen Kontrollstudien nur 39%. Auf der Grundlage dieser Studie sollte nun weiter ermittelt werden, wie man Kinderprotokolle leicht verändern kann, um einerseits die Toxizität für junge Erwachsene zu verringern, andererseits aber die guten Resultate auch für Adoleszente zu erreichen.

LITERATUR

- 1 Keith Stewart, A. et al.: Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Lenalidomide and Dexamethasone in Patients (Pts) with Relapsed Multiple Myeloma: Interim Results from ASPIRE, a Randomized, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study. Proceed ASH 2014, abstr. 79.
- 2 Niihara, Y et al: A Phase 3 Study of L-Glutamine Therapy for Sickle Cell Anemia and Sickle Cell Thalassaemia Session: 114. Hemoglobinopathies, Excluding Thalassaemia – Clinical: Hydroxyurea and New Therapeutics, Sunday, December 7, 2014: 4:45 PM, abstr. 86.
- 3 National Comprehensive Cancer Network, „Acute Lymphoblastic Leukemia.“ Available at: http://www.alabmed.com/uploadfile/2014/0214/2014_0214092732754.pdf. Accessed on October 27, 2014.
- 4 Goekbuget N et al: BLAST: A Confirmatory, Single-Arm, Phase 2 Study of Blinatumumab, a Bispecific T-Cell Engager (BiTE®) Antibody Construct, in Patients with Minimal Residual Disease B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Proceed. ASH 2014, abstr. 379.
- 5 Grupp SA et al: T Cells Engineered with a Chimeric Antigen Receptor (CAR) Targeting CD19 (CTLO19) Have Long Term Persistence and Induce Durable Remissions in Children with Relapsed, Refractory ALL. Proceed. ASH 2014, abstr. 380.
- 6 Stock W et al: Favorable Outcomes for Older Adolescents and Young Adults (AYA) with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Early Results of U.S. Intergroup Trial C10403. Proceed. ASH 2014, abstr. 796.

AUTORIN:

Dr. Annette Junker
Wermelskirchen
mail@annette-junker.de

trat eine durch die Freisetzung von Zytokinen und die Makrophagen-Aktivierung zu erwartende Nebenwirkung auf, das *Cytokine Release*- und das *Macrophage activation Syndrom*. Eine Kontrolle dieser Nebenwirkungen war durch Interleukin-6 Blockade mit Tocilizumab gut möglich.

► ALL: Auch bei Adoleszenten pädiatrische Therapieprotokolle anwenden

In retrospektiven Fallanalysen hat sich gezeigt, dass junge erwachsene ALL-Patienten davon profitierten, mit einem Kinderprotokoll statt mit einem Regime für Erwachsene therapiert zu werden, was sicher auf die aggressiveren Kinderprotokolle zurückzuführen ist. Trotzdem werden