

# Der Onkologe

Organ der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

## Elektronischer Sonderdruck für A. Junker

Ein Service von Springer Medizin

Onkologe 2013 · 19:319–322 · DOI 10.1007/s00761-013-2428-x

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der  
privaten Homepage und Institutssite des Autors

**A. Junker**

## ASH 2012 – Höhepunkte und Schlaglichter

Atlanta, 8.–11. Dezember 2012

# ASH 2012 – Höhepunkte und Schlaglichter

Atlanta, 8.–11. Dezember 2012

**Die 54. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH), unter dem Motto „Helping hematologists conquer blood diseases worldwide“ zog rund 30.000 Teilnehmer aus 110 Ländern an und bot eine Vielzahl spannender Forschungsergebnisse.**

## Heilung der akuten promyelozytischen Leukämie ohne Chemotherapie möglich

Erstmals zeigt eine Phase-III-Studie, dass auch ganz ohne Einsatz von Chemotherapie eine erfolgreiche Behandlung der akuten promyelozytischen Leukämie (APL) möglich ist. Die ersten effektiven Behandlungsregime bei APL stützten sich auf Anthrazykline wie Daunorubicin oder Idarubicin. Bereits in den späten 1980er Jahren hatten chinesische Forscher beobachtet, dass die All-trans-Retinsäure (ATRA), ein Vitamin-A-Derivat, bei refraktären APL-Patienten zu bemerkenswerten Ansprechraten führte. ATRA hebt offenbar den Differenzierungsblock, der bei der APL vorliegt, auf und führt die Blasten zur Differenzierung und später in die Apoptose. Entsprechend wurde ATRA Anfang der 1990er Jahre Bestandteil von Therapieprotokollen bei APL. Einige Jahre später erwies sich, dass auch Arsenoxid (ATO), das Apoptose induziert, die Effektivität einer APL-Behandlung steigern kann.

In der vorgestellten internationalen multizentrischen Studie erhielten 162 APL-Patienten mit Standardrisiko entweder eine Kombination aus ATO plus ATRA (Arm A) oder die bisherige Stan-

dardtherapie aus ATRA plus Idarubicin (Arm B) [1]. Nach einem medianen Follow-up von 31 Monaten betrug die ereignisfreie Zweijahresüberlebensrate 97% im Arm A und 86,7% im Arm B ( $p=0,03$ ). Fünf Jahre nach der Diagnose lebten noch 98,7% vs. 91,1% der Patienten ( $p=0,02$ ; **Abb. 1**). Im Chemotherapiearm kam es signifikant häufiger zu Neutropenien  $\geq$  Grad 3 und Thrombozytopenien ( $p<0,001$ ). Erstautor Lo-Coco schlug aufgrund der überzeugenden Ergebnisse vor, die Kombination ATO plus ATRA auch bei APL-Patienten mit hohem Risiko zu prüfen.

## Lymphome – 17p- und 11q-Deletionen verlieren ihren Schrecken

Die Bruton's Tyrosinkinase (BTK) zählt zu den Tyrosinkinasen der Tec-Familie, die v. a. in B-Zellen exprimiert werden. Die BTK übernimmt wichtige Funktionen in der Amplifikation von Signalen von mehreren Rezeptoren an der Zelloberfläche und bei der Vermittlung des B-Zell-Rezeptor-Signals ins Zellinnere. Die meisten B-Zell-Tumoren sind im Hinblick auf Proliferation und Überleben abhängig von der BTK. Ibrutinib ist der erste irreversible BTK-Inhibitor, der klinisch geprüft wurde. Die Substanz ist oral wirksam.

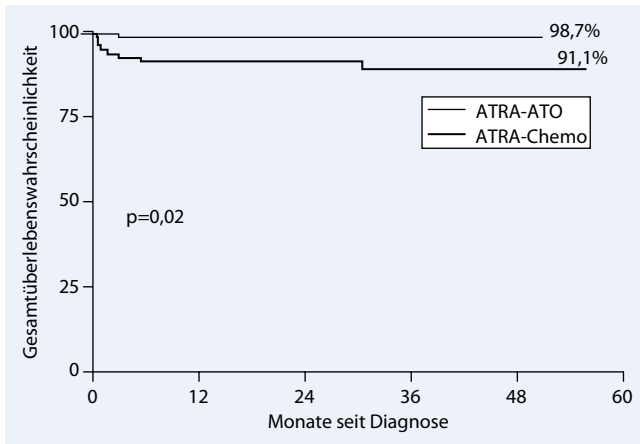
In einer multizentrischen Phase-I/II-Studie wurde Ibrutinib bei 116 Patienten mit CLL oder kleinzelligem Lymphom entweder in der Erst- oder Zweitlinientherapie in zwei verschiedenen Dosierungen eingesetzt [2]. Auch High-

Risk-Patienten mit 17p- oder 11q-Deletionen wurden eingeschlossen. Im Rezidiv oder bei refraktärer Erkrankung war dies bei 35% bzw. 39% der Patienten gegeben, von denen mehr als zwei Drittel bereits mehr als drei Vortherapien erhalten hatten. In der First-Line-Therapie betrug die Gesamtansprechrate 68%, im Rezidiv und bei refraktären Patienten 71%. Nach 26 Monaten waren noch 96% der nicht vorbehandelten Patienten progressionsfrei und am Leben, in der vorbehandelten und refraktären Gruppe waren es 75% bei 83% Gesamtüberleben. Mehr als die Hälfte dieser Patienten wiesen eine 17p-Deletion auf. Hämatologische Nebenwirkungen der Grade III und IV waren bei den vorbehandelten Patienten etwas häufiger (13% vs. 6%). Häufiger war auch Diarrhö, die aber selten die Grade III/IV erreichte.

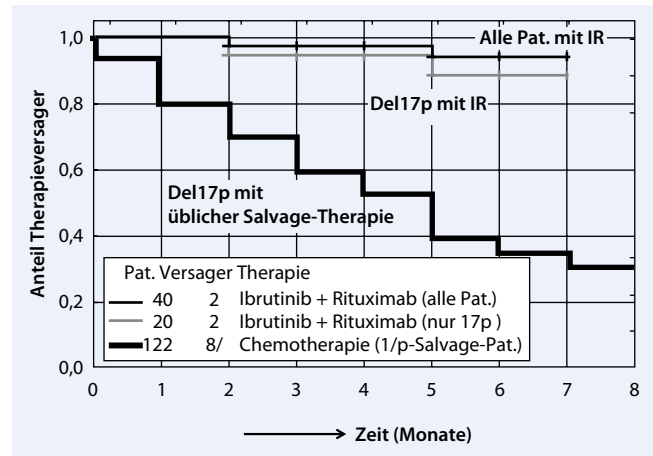
Positiv waren auch die Resultate einer weiteren Studie mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab (IR) bei CLL mit hohem Risiko [3]. Die Patienten hatten 17p-, del 11q, p53-Mutation oder waren weniger als 3 Jahre nach Erstlinientherapie progressiv.

Der BTK-Inhibitor wurde kontinuierlich einmal am Tag oral, Rituximab im ersten Monat wöchentlich und in den Monaten 2 bis 6 einmal pro Monat appliziert. Innerhalb der Monate 3 bis 6 sprach die Behandlung bei 83% der Patienten an. Im Vergleich zu einer bisher üblichen Rezidivtherapie bei Patienten mit 17p-Deletion war die Zeit bis zum Fehlschlagen der Therapie (TTF) deutlich verlängert (**Abb. 2**).

Auch in dieser Studie war Diarrhö mit 25% häufig, wenn auch überwiegend



**Abb. 1** ▲ APL 0406 – Gesamtüberleben. Das Gesamtüberleben bei APL-Patienten ist unter einer Therapie mit ATO plus ATRA signifikant länger als unter ATRA plus Chemotherapie [1]. ATRA All-trans-Retinsäure, ATO Arsenitrioxid



**Abb. 2** ▲ Zeit bis zum Therapieversagen unter der Therapie mit Ibrutinib plus Rituximab im Vergleich zu einer bisher üblichen Chemo-/Immuntherapie bei vorbehandelten Patienten mit 17p-Mutation [3]. IR Rituximab, Pat. Patienten

Grad I und II, ebenso Anämie, die aber nur in weniger als 5% Grad 4 erreichte.

Auch bei Mantelzelllymphomen [4] sowie diffus großzelligen Lymphomen [5] zeigte Ibrutinib hohe Ansprechraten bei guter Verträglichkeit.

Wenn sich diese Resultate auch in Phase-III-Studien bestätigen lassen, könnte der schlechte Ruf von 17p- und 11q-Deletionen der Vergangenheit angehören. Aufgrund dieses deutlichen und dauerhaften Ansprechens auch bei Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung titulierten Optimisten Ibrutinib bereits als „das Imatinib der CLL“.

### Multiples Myelom: Überlebensvorteil mit Pomalidomid

Für Patienten mit stark vorbehandeltem und refraktärem multiplem Myelom gibt es kaum wirksame Behandlungsoptionen. Verschiedene Kombinationen mit Dexamethason als Entzündungshemmer oder Dexamethason allein und hoch dosiert werden eingesetzt; eine Standardtherapie gibt es nicht. Entsprechend führte eine multizentrisch durchgeführte Phase-III-Studie (MM-003) mit dem neuen Immunmodulator Pomalidomid (POM) zu besonderer Aufmerksamkeit, zumal eine signifikante Verlängerung von progressionsfreiem und Gesamtüberleben gezeigt werden konnte. Zielkriterien waren Sicherheit und Wirksamkeit der Kombi-

nation von Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (LoDEX) [6]

Die in die Studie eingeschlossenen 455 rezidivierten oder refraktären Patienten hatten median 5 Vortherapien (1 bis 17) erhalten. Sie wurden 2:1 randomisiert: Pomalidomid (Tage 1–21) plus Dexamethason 40 mg (Tage 1, 8, 15 und 22; POM/LoDEX; Arm A) oder Dexamethason 40 mg (Tage 1–4, 9–12 und 17–20; Hi-DEX; Arm B). Patienten über 75 Jahre erhielten in beiden Armen nur 20 mg Dexamethason. Die Behandlung wurde bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität fortgeführt. Patienten im Hi-DEX-Arm konnten nach Progress Pomalidomid erhalten [6]. Nach einem medianen Follow-up von 18 Wochen betrug das mediane progressionsfreie Überleben im Arm A 15,7 vs. 8 Wochen im Arm B (HR=0,45;  $p<0,001$ ). Auch die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (OS) zeigte einen signifikanten Vorteil für die Kombination. Der Median war hier noch nicht erreicht. Im Hi-DEX-Arm betrug es 34 Wochen ( $p<0,001$ ). Signifikant höher war auch die Gesamtansprechrate in Arm A (16,6% vs. 3,9%;  $p<0,001$ ). Unter Einbeziehung der Krankheitsstabilisierungen ergab sich für die Therapie mit Pomalidomid/Dexamethason in 78,1% vs. 56,9% ein deutlicher klinischer Nutzen.

Studienleiter Melethios Dimopoulos, Athen, plädierte dafür, diese Behandlung auch in früheren Therapielinien oder bereits „first line“ zu prüfen.

### Situation verbessern für Patienten mit erhöhtem Risiko für Thromboembolien

Patienten mit Polycythämia vera (PV) haben aufgrund der erhöhten Zellzahl im Blut ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen. Ihr Hämatokrit ist ebenfalls erhöht. Den Resultaten einer in Atlanta vorgestellten Studie zufolge ist der Hämatokrit während einer PV-Therapie ein sinnvolles Zielkriterium: Ein Hämatokrit zwischen 45% und 50% ist demnach im Vergleich zu Werten unter 45% mit einem 4-fach höheren Risiko für schwerwiegende thromboembolische Ereignisse verbunden [7].

Ungefähr bei einem Drittel der Patienten, die schon einmal ein venöses thromboembolisches Ereignis (VTE) hatten, kommt es innerhalb der folgenden 10 Jahre erneut zu einem solchen. Als derzeit übliche Behandlungen stehen antikoagulierende Substanzen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dabigatran und Rivaroxaban zur Verfügung. Diese beugen zwar Thrombosen wirksam vor, aber eine regelmäßige Blutkontrolle und Dosisanpassung ist erforderlich, und trotzdem besteht das Risiko von Blutungen.

Möglicherweise kann Apixaban hier Abhilfe schaffen, da es anders als die erwähnten Medikamente nur den aktivierten Faktor X hemmt. Im Gegensatz zu Warfarin kann Apixaban in fixen Dosen appliziert werden. In einer dreiar-

gen Studie, die zwei Dosierungen Apixaban mit Placebo verglich, senkten beide Dosierungen das Risiko für erneute VTE und dadurch bedingte Todesfälle um 80%. Mit dieser neuen Therapieoption könnten sich viele Herausforderungen einer Warfarin-Therapie wie engmaschiges Monitoring und Interaktionen mit Lebens- und Arzneimitteln umgehen lassen [8].

## Spannende Erkenntnisse zu neuen Substanzen aus Phase-II-Studien

Als besonders bedrohlich hat sich bei der AML die Mutation FLT3-ITD herausgestellt. Standardchemotherapien sind oft unwirksam, oder es kommt sehr schnell zum Rückfall. In einer Phase-II-Studie mit dem oralen Quizartinib als Monotherapie erreichten 44 von 99 rezidierten oder refraktären Patienten mit FLT3-ITD-Mutation eine Remission, die median 11,3 Wochen anhielt. Das mediane Gesamtüberleben betrug 23,1 Wochen. Ein Drittel der Patienten konnte einer Stammzelltransplantation zugeführt werden [9]. Quizartinib ist ein oraler FLT3-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI), der sowohl bei mutierten wie auch bei Wildtyp-FLT3 aktiv ist.

Das Philadelphia-Chromosom kommt bei CML und auch bei ALL vor. Es kodiert für die BCR-ABL-Tyrosinkinase, die wesentlich für die Erkrankung verantwortlich ist. Die entsprechenden TKI Imatinib, Dasatinib und Nilotinib haben die CML-Therapie revolutioniert. Bei einigen dieser Patienten liegt allerdings eine T315I-BCR-ABL-Mutation vor, die sie resistent gegen die zur Verfügung stehenden TKI macht. In einer Phase-II-Studie führte der neue TKI Ponatinib bei CML-Patienten, die entweder gegen die übrigen TKI resistent/refraktär waren und/oder bei denen bereits eine T315I-Mutation nachgewiesen war, in 55% zu einer „major cytogenetic response“ und in 58% zu einer hämatologischen Response [10].

Wenn die Standardprophylaxe der Graft-versus-Host-Erkrankung (GVHD) nach allogener Stammzelltransplantation um den oralen Histon-Deacetylase-Inhibitor Vorinostat ergänzt wird, lassen sich Inzidenz und Schweregrad der GVHD senken. Bei 45 entsprechend behandelten Patienten betrug die Inzidenz von GVHD

22% im Vergleich zu 42% in historischen Kontrollgruppen. Zu GVHD Grad III/IV kam es in 13% vs. 19% in den Vergleichsgruppen [11].

MLN9708 ist ein neu entwickelter oraler Proteasominhibitor. Im Vergleich mit Bortezomib hat die Substanz möglicherweise seltener neuropathische Nebenwirkungen. Ergebnisse einer Phase-I/II-Studie zur Kombinationstherapie von MLN9708 mit Lenalidomid und Dexamethason in der Primärtherapie weisen bei 65 Patienten mit multiplem Myelom eine ORR von 92% nach bis zu 12 Kursen dieser Kombination aus. Über die Hälfte dieser Patienten erreichte mindestens eine sehr gute partielle Remission, 23% eine komplette Remission. Die Rate und Qualität des Ansprechens verbesserten sich mit der Anzahl der Therapiekurse. Bei 18% der Patienten entwickelten sich Hautausschläge (Grad 3). Ansonsten war die Verträglichkeit dieser rein oralen Kombinationstherapie gut [12].

## Korrespondenzadresse

### Dr. A. Junker

Apothekerin für klinische und onkologische Pharmazie  
Sellscheid 100, 42929 Wermelskirchen  
junker.wermelskirchen@t-online.de

**Interessenkonflikt.** Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Lo-Coco F et al (2012) ATRA and Arsenic Trioxide (ATO) Versus ATRA and Idarubicin (AIDA) for newly diagnosed, non high-risk Acute Promyelocytic Leukemia (APL): results of the phase III, prospective, randomized, intergroup APL0406 study by the Italian-German cooperative groups Gimema-SAL-AMLSG. Presented at plenary scientific session. ASH Atlanta, abstract 6
2. Byrd JC et al (2012) The Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Promotes High Response Rate, Durable Remissions, and Is Tolerable in Treatment Naïve (TN) and Relapsed or Refractory (RR) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Patients Including Patients with High-Risk (HR) Disease: New and Updated Results of 116 Patients in a Phase Ib/II Study. Presented at Session: 642. CLL – Therapy, excluding Transplantation: new Targeted Therapies, ASH, Atlanta, abstract 189
3. Burger, JA et al (2012) The Btk Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) in Combination with Rituximab Is Well Tolerated and Displays Profound Activity in High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients. Presented at Session: 642. CLL – Therapy, excluding Transplantation: new Targeted Therapies, ASH, Atlanta, abstract 187
4. Wang M et al (2012) Interim Results of an International, Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL): Durable Efficacy and Tolerability with Longer Follow-up. Presented at Session: 624. Lymphoma – Therapy with Biologic Agents, excluding Pre-Clinical Models: optimizing Current Treatment Strategies, ASH, Atlanta, abstract 904
5. Wilson W et al (2012) The Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), Has Preferential Activity in the ABC Subtype of Relapsed/Refractory De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Interim Results of a Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study. Presented at Session: 623. Lymphoma – Chemotherapy, excluding Pre-Clinical Models: aggressive B-Cell Lymphoma, ASH, Atlanta, abstract 686
6. Dimopoulos MA et al (2012) Pomalidomide in Combination with Low-Dose Dexamethasone Demonstrates a Significant Progression-Free Survival and Overall Survival Advantage, in Relapsed/Refractory MM: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study. Presented at Late-breaking Abstract Session, ASH, Atlanta, Abstract LBA-6
7. Barbui T et al (2012) A Large-Scale Trial Testing the Intensity of Cytoreductive Therapy to Prevent Cardiovascular Events in Patients with Polycythemia Vera (CYTO-PV trial). Blood 120, abstract 4
8. Agnelli G et al (2012) Two Doses of Apixaban for the Extended Treatment of Venous Thromboembolism. Blood 120, Abstract LBA-1
9. Levis MJ et al (2012) Final Results of a Phase 2 Open-Label, Monotherapy Efficacy and Safety Study of Quizartinib (AC220) in Patients with FLT3-ITD Positive or Negative Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia After Second-Line Chemotherapy or Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Blood 120, Abstract 673
10. Cortes JE et al (2012) A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph + ALL) Resistant or Intolerant to Dasatinib or Nilotinib, or with the T315I BCR-ABL Mutation: 12-Month Follow-up of the PACE Trial. Blood 120, Abstract 163
11. Choi SW et al (2012) Targeting Histone Deacetylases As a New Strategy for Graft Versus Host Disease Prevention. Blood 120, Abstract 740
12. Kumar SK et al (2012) A Phase 1/2 Study of Weekly MLN9708, an Investigational Oral Proteasome Inhibitor, in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Previously Untreated Multiple Myeloma (MM). Blood 120, Abstract 332

Hier steht eine Anzeige.

