

62. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie

9.–13. Oktober 2015 in Basel

Beim gemeinsamen Treffen der deutschsprachigen Hämatologen und medizinischen Onkologen in Basel wurden bestehende und neue diagnostische und therapeutische Standards diskutiert und neue Studienergebnisse vorgestellt, z. B. zu Lymphomen und der chronischen lymphatischen Leukämie.

Thiotepa verbessert Therapie der primär zerebralen Lymphome

Die Therapie der aggressiven primär zerebralen Lymphome bestand bisher v. a. aus einer Methotrexat (MTX)-basierten Hochdosisschemotherapie mit Ganzhirnbestrahlung (WBRT). Die Krankheitskontrolle war dabei aber zumeist unbefriedigend. Im Vergleich zu einer Hochdosis-Induktionstherapie mit MTX und Cytarabin scheint das MATRIX-Schema mit MTX, Cytarabin, Rituximab® und dem ZNS-gängigen Thiotepa klar überlegen, wie Gerald Illerhaus vom Klinikum Stuttgart berichtete [1]. Die Vierfachtherapie war in der Studie IELSG-32 entgegen der Erwartungen weniger toxisch als die Kontrolltherapie und führte auch seltener zu Therapieabbrüchen und toxisch bedingten Todesfällen. Die Gesamtansprechrate (ORR) war aber mit 87% signifikant höher als im Standardarm (53%) und auch im Arm mit MTX, AraC und R, aber ohne Thiotepa (74%). Das bessere Ansprechen im MATRIX-Arm zeigte sich

in allen Risikogruppen und führte schon bis hierher zu einem klaren Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS). Die Studienteilnehmer wurden jetzt noch einmal randomisiert, um WBRT und Hochdosis-Chemotherapie plus Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie zu vergleichen. Schon jetzt ist MATRIX aber als Induktionstherapie in vielen Zentren neuer Standard, berichtete Illerhaus.

CLL: Mindestens 80% FCR-Dosis notwendig

Gepoolte Daten aus zwei Studien der Deutschen CLL-Studiengruppe (CLL8 und CLL10) bestätigen, dass die Wirksamkeit der Kombination von Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) als Erstlinienbehandlung bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) von den tatsächlich verabreichten Dosen abhängt. Von 681 in den Studien behandelten Patienten erhielten 253 weniger als 80% der geplanten Dosis von FC, R oder beidem, berichtete Barbara Eichhorst von der Uniklinik Köln [2]. Diese Patienten wiesen gegenüber denjenigen, die mindestens 80% erhalten hatten, ein signifikant geringeres PFS (41,6 vs. 64,0 Monate, Hazard Ratio [HR] = 1,78, 95% Konfidenzintervall [KI] = 1,45–2,23) und OS auf (90,2 Monate vs. noch nicht erreicht, HR = 2,15, 95% KI = 1,57–2,96). Risikofaktoren für eine Dosisreduktion von mehr als 20% wa-

ren ein höheres Alter (>60 Jahre), Binet-Stadium C und erhöhte Serum-2-Mikroglobuline (>3,5 mg/l). Diese Parameter könnten laut Eichhorst zukünftig evtl. helfen zu entscheiden, wer primär eine weniger toxische Therapie erhalten sollte.

Die Kombination Bendamustin/Rituximab (BR) mit Lenalidomid ist da laut Natali Pflug von der Uniklinik Köln keine Alternative. Eine entsprechende Phase I/II-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe (CLL2P) sowohl mit vorbehandelten als auch nicht vorbehandelten Patienten mit CLL musste abgebrochen werden [3]. Die Toxizität war hoch (93% Grad 3/4-Nebenwirkungen bei vorbehandelten, 100% bei nicht vorbehandelten Patienten vs. 51,3 und 52,1% bei BR) und die Effektivitätsdaten enttäuschten (ORR 47,1% bei vorbehandelten, 60% bei nicht vorbehandelten Patienten vs. 59% bei vorbehandelten und 88% bei nicht vorbehandelten Patienten mit BR alleine). Zudem verlief die Rekrutierung aufgrund vielversprechenderer neuer Substanzen nur schleppend.

Versorgungsalltag der CLL

Ergebnisse aus dem CLL-Register OncoReg bestätigen die Kombination BR als effektive Primärtherapie, berichtete Hartmut Linde vom Medizinischen Versorgungszentrum für Blut- und Krebserkrankungen in Potsdam [4]. Seit 2008 dokumentieren 61 hämatoonkologische Pra-

zen in Deutschland Therapie und Verlauf von aktuell 769 Patienten mit CLL, die mit Bendamustin-haltigen Regimen behandelt worden waren, davon 525 in der Erstlinie (401 mit BR und 124 nur mit Bendamustin). Die Patienten waren überwiegend in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status 0 bis 1), 26% von ihnen wiesen aber 3 und mehr Begleiterkrankungen auf. Median wurden 6 Zyklen (1–8) verabreicht. 61,7% der Patienten schlossen die Therapie wie geplant ab, 12,9% bei Erreichen des besten Ansprechens, bei 13,2% wurde die Therapie wegen Toxizität abgebrochen. Die ORR lag bei 89% mit 48% kompletten Remissionen (CR) und 41% partiellen Remissionen (PR). Die Dosierung von Bendamustin spiegelte eine Anpassung der Therapie an den Allgemeinzustand und das Alter wider, die Rituximab-Dosis war dagegen von diesen Faktoren unabhängig immer etwa gleich gewählt worden. Die Anpassung der Bendamustin-Dosis kann so falsch nicht sein, betonte Linde: Das PFS lag insgesamt im Median bei 45,9 Monaten und unterschied sich zwischen den Über-70-Jährigen und den jüngeren Patienten nicht (47 vs. 46 Monate) und auch nicht deutlich bei unterschiedlich gutem Allgemeinzustand (ECOG 0: 48 Monate, ECOG I: 45 Monate, ECOG 2: 52 Monate). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 27,8 Monaten betrug das 3-Jahres-OS 84%. Hämatologische Nebenwirkungen traten am häufigsten auf, so bei 21,3% der Patienten Leukopenien des Grads 3 und 4 sowie bei 22,3% Neutropenien dieser Schwere. Laut Linde unterstreichen die Ergebnisse, dass den Patienten mit CLL, auch den Älteren, in der klinischen Routine und in onkologischen Schwerpunktpraxen eine Behandlung hoher Qualität angeboten werden kann. Ansprechraten und PFS seien vergleichbar mit denen in anderen Registern und klinischen Studien.

Monotherapie mit BTK-Inhibitor bei rezidivierender del17p CLL/SLL

Der orale Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) Ibrutinib könnte nach den Ergebnissen der Phase-II-Studie RESONATE-17 Therapie der Wahl bei vorbehandelter CLL mit einer 17p-Deletion

(del17p CLL) oder einem „small lymphocytic lymphoma“ (SLL) sein [5]. Die Bruton-Tyrosinkinase spielt eine Rolle für die Vermittlung des B-Zell-Rezeptor-Signals ins Zellinnere. Von den 144 im Median zweifach vorbehandelten Patienten zeigten in der bisher größten prospektiven Studie zu dieser Krankheitssituation 83% ein Ansprechen auf die Monotherapie mit 420 mg Ibrutinib, davon 2% komplett bzw. komplett mit inkompletter Knochenmarkerholung. Nach 11,5 Monaten waren die medianen Werte von PFS und OS noch nicht erreicht. Die Rate des 12-Monats-PFS lag bei 79,3%, die des 12-Monats-OS bei 83,5%. Grad-3/4-Nebenwirkungen, vor allem Neutropenie, Anämie, Pneumonie und Hypertonie, waren laut Stephan Stilgenbauer von der Universitätsklinik Ulm nicht sehr häufig. Herzrhythmusstörungen bei 11 Patienten hatten zum Teil schon vorbestanden oder verschwanden unter der Therapie wieder. Zum Auswertungszeitpunkt (12 Monate nach Einschluss des letzten Patienten) konnten immer noch 70% der Patienten die Therapie mit Ibrutinib fortsetzen.

Neue Chance im Rezidiv nach Stammzelltherapie

Ibrutinib könnte auch die Prognose von Patienten mit einer Hochrisiko-CLL, die nach allogener Stammzelltransplantation (HSCT) ein Rezidiv entwickeln, verbessern. Darauf weisen erste retrospektiven Daten von 8 Patienten hin, über die Peter Dräger von der Universitätsklinik in Heidelberg berichtete [6]. 4 von ihnen hatten den BTK-Inhibitor bereits im ersten Rezidiv erhalten. Die mediane Zeit zwischen HSCT und Beginn der Ibrutinib-Therapie lag bei 33 Monaten, die mediane Therapiedauer bei 7 (1–14) Monaten. Währenddessen traten keine Nebenwirkungen des Grads 3 und 4 auf und alle 8 Patienten sprachen dauerhaft auf die Therapie an, 6 mit einer PR, ein Patient mit erst einmonatiger Einnahme zumindest schon mit einer Symptomlinderung und ein Patient sogar mit einer CR ohne Nachweis eines minimalen Residuums (MRD-negativ). Er hatte nach primärem Versagen der Therapie mit Donorlymphocyteninfusionen (DLI) neben der Weiterführung der DLI Ibrutinib zur Reduktion der Tumor-

last erhalten. Nachdem so eine Komplettremission erreicht worden war, entwickelte der Patient eine chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (cGvHD) und wurde erstmals MRD-negativ. Deshalb diskutierte Hahn, ob Ibrutinib nicht ein Primer für die DLI sein könnte. Aktuell ist erst einmal eine nichtinterventionelle zweiar-mige Registerstudie in Vorbereitung, die den Einsatz von Ibrutinib vor und nach einer allogenen HSCT bei CLL und Mantelzellymphom untersucht.

Hilft das Mikrobiom zu heilen?

Tierexperimentelle Ergebnisse [7, 8] belegen eine mögliche Rolle der Darmflora, insbesondere grampositiver Bakterien, auf die Wirksamkeit von Chemotherapien mit Cyclophosphamid oder Platinsalzen. Möglicherweise führt die Beeinträchtigung der Mucosabarriere im Darm durch die Chemotherapie dazu, dass Bakterien von dort transloziert werden und einerseits in der Milz TH17-Zellen primen und andererseits myeloide Zellen konditionieren. Diese potenziell für die Tumorreduktion relevanten Kommunikationswege werden nach der tierexperimentell begründeten Hypothese durch Antibiotikagabe blockiert.

An der Uniklinik Köln fanden sich erste Hinweise dazu auch beim Menschen [9]. Basis waren retrospektive Daten von 800 Patienten mit CLL, die im Rahmen der CLL8-Studie in der Erstlinie Fludarabine und Cyclophosphamid alleine (FC) oder zusammen mit Rituximab (FCR) erhalten hatten, sowie Patienten mit rezidivierten Lymphomen aus einer Kölner Kohorte, die mit zwei Zyklen Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin (DHAP) alleine oder mit Rituximab (R-DHAP) behandelt worden waren.

Bei den Patienten der CLL8-Studie war die Gabe von auf grampositive Bakterien gerichtete Antibiotika wie Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid und Daptomycin ein signifikanter, von anderen Faktoren unabhängiger Risikofaktor für geringeres OS und Ansprechen. Mit Antibiotika lag die CR-Rate bei 22,9%, ohne bei 33,8%, die entsprechenden Raten für eine PR lagen bei 51,4 bzw. 56,4%. Gar kein Ansprechen zeigten 25,7 bzw. 9,8% der Patienten. Die 3-Jahres-OS-Rate lag bei den 755 Pati-

enten, die keine oder nicht für grampositive Bakterien relevante Antibiotika erhalten hatten, bei 57,9%, bei den 45 mit relevanten Antibiotika behandelten Patienten dagegen bei 32,8% ($p < 0,001$). Der Vorteil blieb in einer Subgruppenanalyse auch bei verschiedenen CLL-Risikogruppen signifikant, z. B. mit del17p-Mutation, hohem s- β 2-Mikroglobulin-Wert oder weniger als sechs Therapiezyklen. Die Auswertung der Kölner Kohorte von Patienten mit rezidierten Lymphomen bestätigte die Assoziation der Gabe von Antibiotika, die gegen grampositive Bakterien gerichtet sind, mit einer ungünstigen Prognose (3-Jahres-OS 15,8 vs. 1,0%; $p = 0,001$).

Maria J.G.T. Vehreschild von der Uniklinik in Köln betonte allerdings, dass es sich hier nur um beobachtete Assoziationen handele, die keine Rückschlüsse auf kausale Zusammenhänge zuließen. Konsequenzen in der klinischen Praxis ergeben sich daraus erst einmal nicht, wohl aber Ansätze, die Rolle des Mikrobioms bei der Wirksamkeit der Chemotherapie beim Menschen weiter zu untersuchen.

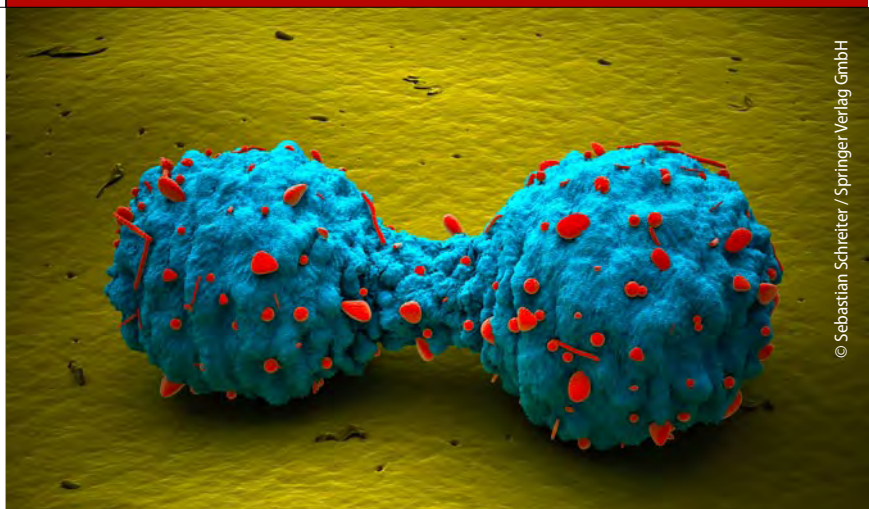
Korrespondenzadresse

F. Klein
 Amalienstr. 15, 80333 München
 klein.friederike@mnet-online.de

Interessenkonflikt. F. Klein erhielt eine Unterstützung zu den Reisekosten zur 62. Jahrestagung 2015 der DGHO, OeGHO, SGMO und SGH + SSH durch Novartis Pharma.

Literatur

1. Illerhaus G et al (2015) *Oncol Res Treat* 38(Suppl 5):177, DGHO Abstr. V584
2. Kovacs C et al (2015) *Oncol Res Treat* 38(Suppl 5):91, DGHO Abstr. V290
3. Pflug N et al (2015) *Oncol Res Treat* 38(Suppl 5):92, DGHO Abstr. V292
4. Linde H et al (2015) *Oncol Res Treat* 38(Suppl 5):93, DGHO Abstr. V295
5. Stilgenbauer S et al (2015) *Oncol Res Treat* 38(Suppl 5):92, DGHO Abstr. V291
6. Hahn M et al (2015) *Oncol Res Treat* 38(Suppl 5):93, DGHO Abstr. V294
7. Viaud S et al (2013) *Science* 342:971–976
8. Iida N et al (2013) *Science* 342:967–970
9. Pflug N et al (2015) *Oncol Res Treat* 38(Suppl 5):175, DGHO Abstr. #V580



Der Onkologe bietet Ihnen jeden Monat umfassende und aktuelle Beiträge zu interessanten Themenschwerpunkten aus allen Bereichen der Onkologie.

Möchten Sie ein bereits erschienenes Heft nachbestellen? Einzelne Ausgaben können Sie direkt bei unserem Kundenservice beziehen:

2015

- 1/15 Nierenzellkarzinom
- 2/15 Rektumkarzinom
- 3/15 Mammakarzinom (frühes)
- 4/15 Supportivtherapie
- 5/15 Monitoring in der Tumorthherapie – Die neuen Techniken
- 6/15 Geriatrische Onkologie
- 7/15 Schilddrüsenkarzinom
- 8/15 Gesundheitsökonomie
- 9/15 Prostatakarzinom
- 10/15 Non-Hodgkin-Lymphome
- 11/15 Pankreaskarzinom und Gallenwege
- 12/15 Seltene Tumoren inkl. extrakutanes Melanom

2016

- 1/16 Molekulare Onkologie
- 2/16 Kolonkarzinom
- 3/16 Struktur und Organisation der klinischen Onkologie
- 4/16 Ernährung und Krebs
- 5/16 Spinale Metastasen
- 6/16 Magenkarzinom
- 7/16 Transplantationen in der Onkologie
- 8/16 Früherkennung
- 9/16 Onkologische Pflege
- 10/16 Zervixkarzinom
- 11/16 Ethik in der Onkologie
- 12/16 Tumoren im Kindesalter

(Änderungen vorbehalten)

So erreichen Sie unseren Kundenservice:

Springer Customer Service Center GmbH
 Kundenservice Zeitschriften
 Haberstr. 7
 69126 Heidelberg
 Tel.: +49 6221 345-4303
 Fax: +49 6221 345-4229
 E-Mail: leserservice@springer.com

www.DerOnkologe.de