

Neue Therapiemöglichkeiten

Behandlung lymphatischer Neoplasien

In den letzten Jahren sind durch die Entwicklung neuer Substanzen entscheidende Fortschritte in der Therapie lymphatischer Neoplasien gemacht worden. Nachdem jahrelang Strahlentherapie und klassische Chemotherapie die einzigen Therapiemöglichkeiten waren, konnte 1998 durch die Einführung des monoklonalen Antikörpers Rituximab erstmalig eine zielgerichtetere und nebenwirkungsärmere Therapie mit Verbesserung der Ansprechraten, des Ereignisfreien- und Gesamtüberlebens bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen etabliert werden.



Au cours des dernières années, de progrès décisifs ont été faits par le développement de nouvelles substances dans la thérapie des néoplasies lymphatiques. Après que pendant des années la radiothérapie et la chimiothérapie classique soient les uniques possibilités thérapeutiques, par l'introduction de l'anticorps monoclonal Rituximab il pouvait être établi en 1998 pour la première fois une thérapie ciblée et mieux tolérée avec l'amélioration de taux de réponse, de la survie sans progression et la survie globale chez des patients avec lymphome B.

Mit zunehmenden Erkenntnissen über die Biologie und molekularen Veränderungen, die zur Entartung von lymphatischen Zellen führen, wurden in den letzten Jahren mehrere neue Medikamente entwickelt, die auf unterschiedlichen Wirkprinzipien beruhen. Neben den neueren Antikörpern (Ofatumumab, Obinutuzumab) zählen dazu insbesondere die „small molecules“ (Tab. 1 und 2): Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren, PI3kδ-Inhibitoren und bcl-2 Inhibitoren.

Antikörper und Antikörperderivate

Ofatumumab

Bei Ofatumumab handelt es sich um einen monoklonalen, humanen IgG1 Antikörper, der sich gegen CD20 richtet. Er zählt zu den Typ-1-AK d.h. einem Antikörper, der seine Wirkung überwiegend über eine komplementvermittelte Zytotoxizität (CDC = complement dependent cytotoxicity) vermittelt. Ofatumumab ist auch bei Rituximab-refraktären Patienten wirksam (1, 2). Zugelassen ist Ofatumumab in der Schweiz aktuell zur Therapie der CLL nach Behandlung mit Fludarabin, Alemtuzumab und Rituximab oder wenn entsprechende Kombinationen und andere therapeutische Alternativen nicht in Betracht kommen.

Obinutuzumab

Obinutuzumab ist ein monoklonaler, humanisierter IgG1 Antikörper. Obinutuzumab zählt zu den Typ-2-AK und diese wirken überwiegend über Apoptose-Induktion und über antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC = antibody-dependent cellular cyto-



PD Dr. med. Karin Hohloch
Chur

toxicity) d.h. über die Aktivierung körpereigener Immunzellen. Eine aktuelle Phase-III-Studie bei Patienten mit CLL (CLL-11 Studie) zeigte bei älteren, komorbiden Patienten, welche entweder mit Chlorambucil+Rituximab oder Chlorambucil+Obinutuzumab behandelt wurden ein verlängertes progressionsfreies Überleben, eine höhere Rate an kompletten Remissionen (7.0% vs. 20.7%) und

TAB. 1 Antikörper und Antikörperkonjugate

Antikörper	Handelsname	Wirkmechanismus	Zulassung
Ofatumumab	Arzerra®	Anti CD20 AK, Typ 1	CLL; FL; DLBCL
Obinutuzumab	Gazyvaro®	Anti CD20 AK, Typ 2	CLL in Kombination mit Clb. bei „non fit“ Pat.
Brentuximab	Adcetris®	Anti CD30 AK mit Wirkstoffkonjugat (MMAE)	M. Hodgkin, ALCL

TAB. 2 Small molecules

Wirkstoff	Handelsname	Wirkmechanismus	Zulassung
Ibrutinib	Imbruvica®	Hemmt das Enzym Bruton-Tyrosinkinase; dieses spielt eine wichtige Rolle für das Wachstum und die Vermehrung der B-Zelle	Mantelzelllymphom, CLL im Rezidiv o. CLL bei p53 Mutation
Idelalisib	Zydelig®	Blockiert das Enzym Phosphoinositol-3 Kinase-δ (PI3kδ), welches wichtig ist für Wachstum und Überleben der B-Zelle	CLL; FL im Rezidiv CLL bei p53 Mutation
ABT-199	Venetoclax®	hemmt das Bcl-2, die B-Zelle geht dadurch in Apoptose	Noch keine Zulassung

ein besseres molekulares Ansprechen für die Kombination mit Obinutuzumab (3). Infusionsbedingte Reaktionen und Neutropenien zeigen sich häufiger unter Obinutuzumab, allerdings ohne eine höhere Infektionsrate. Zugelassen ist Obinutuzumab in der Schweiz

für die Erstlinientherapie der CLL in Kombination mit Chlorambucil.

Laufende Studien überprüfen die Wirksamkeit von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie bei den indolenten und aggressiven Lymphomen, sowie in der Monotherapie im Vergleich mit Rituximab bei indolenten Lymphomen.

Brentuximab Vedotin

Brentuximab Vedotin ist ein Wirkstoff-Antikörperkonjugat (antibody drug conjugate = ADC) und besteht aus einem humanisierten, monoklonalen Antikörper, der sich gegen humanes CD30 richtet und über eine chemische Verbindung (= Linker) mit drei bis fünf Molekülen eines Chemotherapeutikums (Monoethylauristatin E) verbunden ist (Abb. 1). Der Antikörper bindet an die Zielzelle und kann so das Chemotherapeutikum zielgerichtet zur malignen Zelle transportieren. Das Chemotherapeutikum wird in die Zelle aufgenommen und blockiert dort über die Hemmung von Mikrotubulin die Vermehrung und Teilung der Tumorzelle. Damit steht eine besonders effektive, zielgerichtete und nebenwirkungsarme Therapie zur Verfügung. Die Hauptnebenwirkungen von Brentuximab Vedotin sind Neutropenien, Infektionen und periphere Neuropathien. Brentuximab Vedotin hat bisher gute Wirksamkeit beim rezidierten Hodgkin Lymphom (4, 5) und bei CD30 positiven T-Zell Lymphomen (ALCL) im Rezidiv gezeigt (6). Eine Zulassung in der Schweiz besteht für Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation oder nach zumindest zwei vorherigen Behandlungen und für rezidierte und refraktäre anaplastische grosszellige Lymphome (ALCL). In aktuellen Studien wird die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin in der Erstlinientherapie beim Hodgkin Lymphom und bei ALCL überprüft.

Small molecules

Im Gegensatz zu den Antikörpern welche an die Oberfläche der B-Zellen bzw. der Lymphomzellen binden wirken die „small molecules“ über eine Hemmung von Enzymen im Zellinneren. Dadurch kommt es zur Störung der Signalkaskade welche über Proliferation, Differenzierung, Migration und Überleben der Zelle entscheidet. Da diese Signalwege in Lymphomzellen häufig hyperaktiv sind, zeigt deren Hemmung besonders dort gute Wirksamkeit. Aktuell bereits zugelassen sind Ibrutinib, ein Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTK), und Idelalisib, ein Phosphoinositol-3-Kinase- δ -Inhibitor (PI3K δ). In Studien geprüft wird ein Bcl-2-Inhibitor (ABT 199; Venetoclax) (Abb. 3).

Ibrutinib

Ibrutinib ist ein oraler selektiver Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (Abb. 2). In einer Phase-I-Studie bei mehrfach vorbehandelten Patienten mit CLL zeigte Ibrutinib als Monotherapie ein EFS von 75% mit einem Gesamtüberleben von 85% nach 2 Jahren. Im randomisierten Vergleich mit Ofatumumab konnte eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS sowie des OS (HR 0.43, $p < 0.005$) für die mit Ibrutinib behandelten Patienten gezeigt werden (7). Diese Ergebnisse waren in beiden Studien unabhängig von klinischen und genetischen Risikofaktoren (z.B. 17p del) (7, 8).

Ibrutinib zeigt auch bei anderen Lymphomen eine sehr gute Wirksamkeit, z.B. bei rezidiertem Mantelzelllymphom (Ansprechrate von 68%, Gesamtüberleben von 58% nach 18 Monaten) (9, 10).

Das Nebenwirkungsprofil ist günstig, die häufigsten Grad 3 Nebenwirkungen sind Durchfall (4%), Müdigkeit (2%), Thrombo-

ABB. 1 Wirkweise von Brentuximab

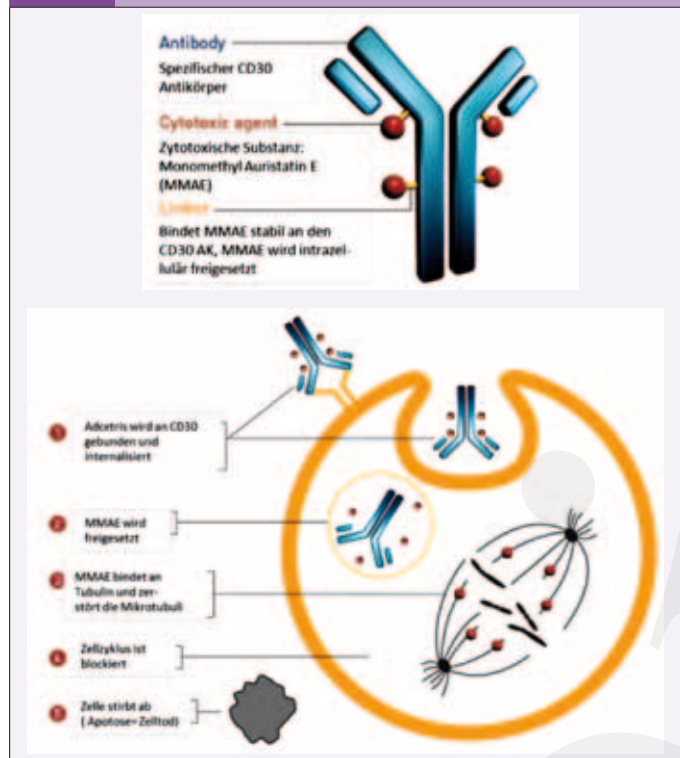
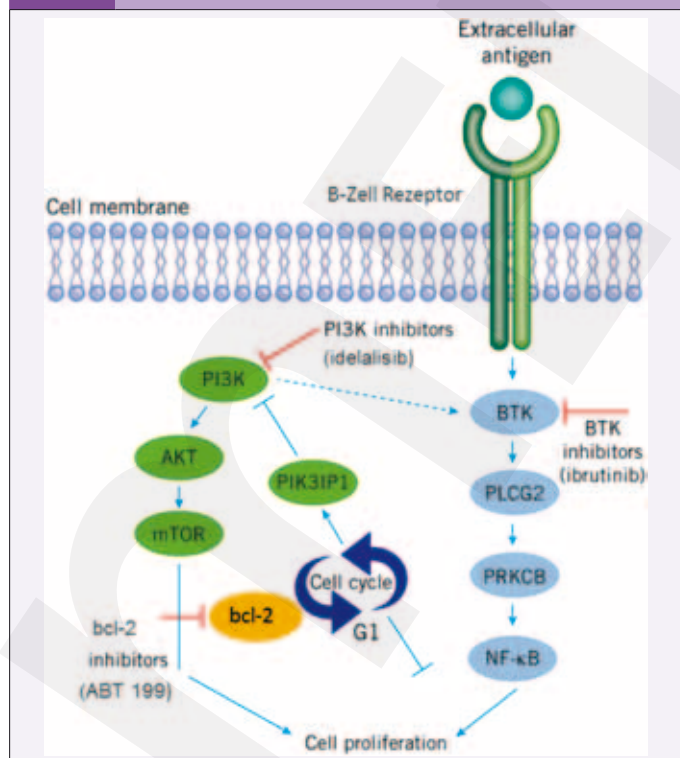


ABB. 2 Angriffspunkte der „small molecules“



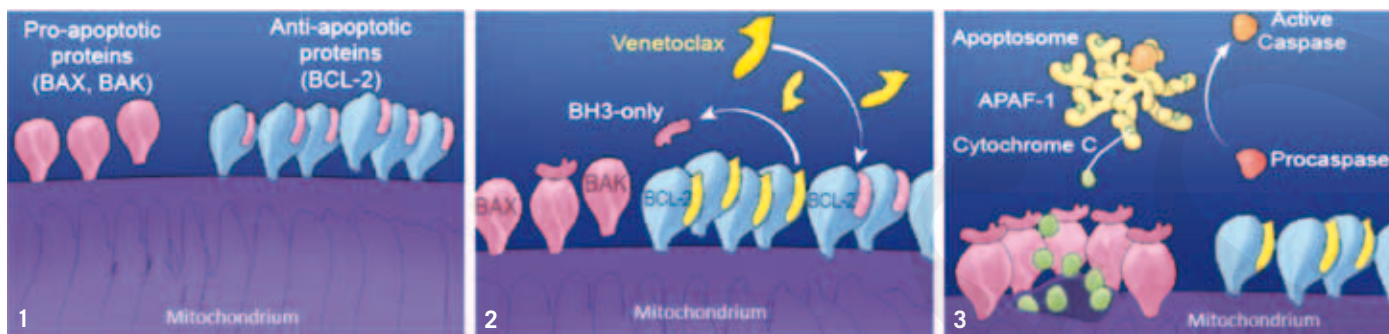


Abb. 3: Wirkweise der Bcl-2-Inhibitoren. 1. Eine Überexpression von bcl-2 verschafft der Tumorzelle einen Überlebensvorteil; 2. Venetoclax bindet und inhibiert damit bcl-2; 3. Die Apoptose (Zelltod) wird eingeleitet

zytopenie (6%) und Neutropenie (16%) (8). In den ersten Wochen einer Therapie mit Ibrutinib kann eine ausgeprägte Lymphozytose auftreten. Diese wird als „Umverteilung“ gewertet, da es zeitgleich zu einem Rückgang der LK-Schwellungen und Milzgrösse kommt. Bei fast 80% der Patienten kommt es im Verlauf der Behandlung wieder zu einer Normalisierung der Lymphozytenzahl (8).

Zugelassen ist Ibrutinib (Imbruvia®) in der Schweiz für die rezidierte CLL oder bei p53, p17 Mutation sowie für das rezidierte Mantelzelllymphom.

Idelalisib

Idelalisib hemmt die Phosphoinositol-3-Kinase- δ (PI3k δ), die bei vielen Lymphomen eine hohe Aktivität aufweist. Durch die Hemmung werden Aktivierung, Proliferation und Überleben der Zelle beeinträchtigt (Abb. 2).

Idelalisib zeigt in der Monotherapie ein gutes Ansprechen bei rezidivierter CLL, rezidiviertem follikulärem und Mantelzelllymphom (Ansprechrate 57%, medianes PFS 11 Monate) (11). In der Kombination mit Rituximab ist Idelalisib einer Monotherapie mit Rituximab bei rezidivierter CLL überlegen (Ansprechrate 81% vs. 31%, OS nach 12 Monaten 92% vs. 80%) (12). Auch bei Idelalisib war das Ansprechen unabhängig von klinischen und genetischen Risikofaktoren. Hauptnebenwirkungen (Grad 3) von Idelalisib sind Neutropenie (27%), Diarrhoe (13%), welche im Mittel nach 6 Monaten auftritt, Transaminasenerhöhungen (13%) und Pneumonie (7%).

Aktuell zugelassen ist Idelalisib in Kombination mit Rituximab für die rezidierte B-CLL sowie für das rezidierte follikuläre Lymphom.

Bcl-2 Inhibitoren

Bcl-2, häufig überexprimiert in Non-Hodgkin-Lymphomen, zählt zu den Apoptose regulierenden Proteinen. Eine Überexpression von bcl-2 führt durch Hemmung der Apoptose (= natürlicher Zelltod) zu einem Überlebensvorteil der Zellen. Um diesem Vorteil entgegenzuwirken sind sogenannte BH3-Mimetika (= natürlich vorkommende Antagonisten von Bcl-2) entwickelt worden. Diese binden an Bcl-2 und führen dazu, dass die Zelle in Apoptose geht und abstirbt (Abb. 3).

Nachdem die ersten weniger selektiven Bcl-2-Inhibitoren als Nebenwirkung eine ausgeprägte Thrombozytopenie zur Folge hatten, konnte mit der Entwicklung von ABT-199 (Venetoclax®) erstmalig ein Bcl-2-Inhibitor in die klinische Prüfung gehen, welcher diese Nebenwirkung nicht aufweist. Erste Daten aus klinischen Phase-I-Studien zeigen eine sehr gute Wirksamkeit bei der CLL, beim follikulären und Marginalzonen-Lymphom sowie beim

DLBCL. Studien zur Kombination von ABT-199 mit monoklonalen Antikörpern oder Chemotherapie sind derzeit im Gange bzw. in Planung.

PD Dr. med. Karin Hohloch

Hämatologie und Onkologie
Kantonsspital Graubünden Chur, Loestr. 170, 7000 Chur

Karin.Hohloch@ksgr.ch

und

Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen

Robert Koch Str. 40, D- 37075 Göttingen

Karo.hohloch@med.uni.goettingen.de

Take-Home Message

- ◆ Mit Ofatumumab und Obinutuzumab stehen zwei neue Anti-CD20-AK mit unterschiedlicher Zulassung zur Verfügung
- ◆ In der Gruppe der Patienten mit prognostisch ungünstigem rezidiviertem Hodgkin- oder T-Zell-Lymphom (ALCL) kann Brentuximab Vedotin als AK-Konjugat mit guter Verträglichkeit eingesetzt werden
- ◆ Die neuen „small molecules“ sind in der Therapie von CLL und Lymphomen gut wirksam, oral verfügbar und haben aufgrund ihrer relativ spezifischen Wirkung ein günstiges Nebenwirkungsprofil
- ◆ Ibrutinib und Idelalisib sind auch bei CLL mit Hochrisikoprofil (z.B. bei p53 Mutation) gut wirksam

Messages à retenir

- ◆ Avec ofatumumab et obinutuzumab, deux nouveaux anticorps monoclonaux anti-CD20 sont à disposition avec des autorisations différentes
- ◆ Le groupe des patients pronostiquement défavorables avec une M Hodgkin récidivante ou un lymphome de cellules T (ALCL) peut être traité avec le conjugué d'anticorps brentuximab vedotin qui est bien toléré
- ◆ Les nouveaux „small molecules“ sont bien efficaces dans la thérapie de CLL et des lymphomes. Ils sont applicables oralement et ont en raison de leur effet relativement spécifique un profil d'effet secondaire favorable
- ◆ Ibrutinib et idelalisib sont également bien efficaces en cas de CLL avec un profil à haut risque (par ex. en cas de mutation p53)

Literatur

1. Czuczman MS et al. Ofatumumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma: results from a multicenter study. *Blood* 2012;119(16):3698-3704
2. Wierda WG et al. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood* 2011; 118(19):5126-9
3. Goede V et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2014;370(12):1101-10
4. Gopal AK et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015;125(8):1236-43
5. Ansell SM. Brentuximab vedotin. *Blood* 2014;124(22):3197-200
6. Chihara D, Oki Y. Brentuximab vedotin for treatment of systemic T-cell lymphoma. Expert opinion on biological therapy 2014;14(10):1519-26
7. Byrd JC et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(3): 213-23
8. Byrd JC et al. Ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369(13): 1278-9
9. Wang ML et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369(6):507-16
10. Zhang L et al. Ibrutinib: a strong candidate for the future of mantle cell lymphoma treatment. *Expert review of clinical immunology* 2013;9(6):495-7
11. Gopal AK et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370(11):1008-18
12. Furman RR et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370(11):997-1007