

WISSEN AKTUELL

Swiss Review in Bern

Die Highlights vom ASH-Meeting 2010



Anlässlich des Swiss Review vom 52. Annual Meeting der American Society of Hematology (ASH) im Inselspital Bern präsentierten Schweizer Experten eine Auswahl an interessanten Studien betreffend CLL, CML, Multiples Myelom und Lymphome.

In einer Phase-II-Studie (1), so Dr. Michael Gregor, Spitalzentrum Luzern, wurde das Ansprechen von 100 älteren komorbiden Patienten mit CLL auf die Kombination von Rituximab-Chlorambucil (RClb) untersucht. Für einen grossen Teil von Patienten ist die Kombination von Rituximab, Cyclophosphamid und Fludarabin aufgrund von Komorbiditäten oder Alter nämlich ungeeignet. Die Ergebnisse der britischen CLL4-Studie (Matched Controls), bei der die Patienten Clb allein erhielten, diente als historischer Vergleich. Mit einem mittleren Studienalter von 70 Jahren waren die Studienpatienten deutlich älter als in der historischen Vergleichsstudie. In der R-Clb-Gruppe konnte ein Gesamtansprechen von 82% erreicht werden (im Vergleich: 66% in der CLL4-Studie unter Clb allein). Eine komplette Remission (CR) erreichten 9% vs. 6%, eine partielle Remission (PR) 58%. Es wurde ein mittleres progressionsfreies Überleben von 23,5 Monaten verzeichnet. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Nausea, Neutropenie, Fatigue, Fieber, Diarrhoe, Anämie und Thrombozytopenie. Die meisten dieser unerwünschten Nebenwirkungen waren Grad 1, Neutropenie Grad 3 – 4 trat bei 39 % der Patienten auf. Die Resultate dieser Therapieoption sollen noch in einer Phase III-Studie be-



Prof. Dr. med.
Gabriela Baerlocher,
Bern

stätigt werden. Die Kombination von Clb mit R (oder mit dem monoklonalen CD20-Antikörper GA 101) wird zurzeit in einer randomisiert kontrollierten Studie unter der Leitung der Deutschen CLL-Studiengruppe (GCLLSG) untersucht. Rekrutiert wird auch in verschiedenen Schweizer Zentren.

Als vielversprechende neue Substanz erweist sich CAL-101, ein oraler, isoform-selektiver Inhibitor der Phosphatidylinositol 3-Kinase P110 δ . Diese PI3-Kinasen regulieren für die Onkogenese wichtige Zellfunktionen, wobei die Isoform P110 δ eine Schlüsselrolle bei der B-Zell-Proliferation und dem B-Zell-Überleben spielt. CAL 101 hemmt diese Kinase und führt in vitro zur Apoptose von CLL Zellen. In einer Phase I-Studie (2) zeigte CAL 101 eine hohe Wirksamkeit bei Patienten mit rezidivierender oder therapierefraktärer CLL.

Chronische Myeloische Leukämie (CML)

Auf verschiedene CML-Therapien ging Prof. Dr. med. Gabriela Baerlocher, Inselspital Bern, ein.

Präsentiert wurden die 24-Monats-Ergebnisse der Phase III-Studie ENESTnd (3), in welcher Nilotinib 2 x 300mg/Tag, Nilotinib 2 x 400mg/Tag und Imatinib 400mg/Tag miteinander verglichen werden. Die CCR-Rate war unter Nilotinib mit 87% respektive mit 85% (2 x 300mg bzw. 2 x 400mg täglich) höher als unter Imatinib mit 77 %. Auch die MMR-Rate war unter den Nilotinib Dosierungen höher als unter Imatinib. Der Unterschied der MMR unter Nilotinib versus Imatinib besteht auch nach 24 Monaten noch. Die Progressionsraten in eine akzelerierte Phase und Blastenkrise liegen unter Nilotinib signifikant tiefer als unter Imatinib. Als Nebenwirkungen treten unter Ni-

lotinib weniger Neutropenien auf als unter Imatinib, häufiger hingegen sind unter Nilotinib Erhöhungen von Lipase, ALT, Bilirubin und Glucose.

Die 18-Monatsdaten der Phase III-Studie DASISION (4), in welcher Patienten mit neu diagnostizierter CML entweder Dasatinib 1 x 100mg pro Tag oder Imatinib 1 x 400mg erhalten, ergeben, dass unter Dasatinib 78% der Patienten eine CCR erreichen vs. 70% unter Imatinib. Signifikant mehr Patienten unter Dasatinib erreichen eine gute molekulare Remission als unter Imatinib (60% vs. 41%). Der Unterschied der MMR hält sich über die Monate. Bei den Progressionsraten in eine akzelerierte Phase und Blastenkrise sind die Unterschiede von 2,3% unter Dasatinib (6 Patienten) vs. 3,5% unter Imatinib (9 Patienten) nicht signifikant. Unter Dasatinib gab es mehr Pleuraergüsse und Thrombozytopenien.

Eine weitere Phase III-Studie, die BELA-Studie (5), untersucht bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in chronischer Phase die Wirkung von Bosutinib 500 mg/Tag, ein oraler Src/Abl Inhibitor, im Vergleich zu Imatinib 400 mg /Tag. Die Behandlung mit Bosutinib führte nach 12 Monaten zu einer signifikant besseren MMR-Rate als mit Imatinib. Die Unterschiede bei der CCR waren nicht signifikant. Unter Bosutinib kam es mehr starken Nebenwirkungen des Verdauungstraktes. Die besseren Ansprechraten unter den Tyrosinkinasehemmern der zweiten Generation haben aber bisher noch nicht zu einem verbesserten Überleben geführt. Längere Verlaufsdaten sind nötig.

Multiples Myelom (MM)

Verschiedene Strategien zur Induktion, vor und Konsolidierung nach autologer Stammzelltransplantationen, zur Erhaltungstherapie sowie Therapieoptionen für ältere Patienten mit multiplem Myelom stellte Dr. med. Urs Hess, Kantonsspital St. Gallen, vor.

Zur Induktion vor und zur Konsolidierung nach zwei autologen Stammzelltransplantationen (SZT) wurde in einer Phase II-Studie (6) die Kombination aus Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason (VTD) mit der Kombination TD verglichen. Ansprechraten und progressionsfreies Überleben waren mit der Dreierkombination deutlich besser. Die höheren Ansprechraten waren nach der Induktion vor der SZT als auch nach der SZT nachweisbar. Beim Gesamtüberleben liess sich aber im Vergleich zu TD bisher kein Unterschied erkennen.

Auch die Dreierkombination Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason (VRD) zur Induktionstherapie, gefolgt von Cyclophosphamid und Melphalan mit anschliessender autologer SZT, einer VRD Konsolidierung und einer 12-monatigen Erhaltungstherapie mit Lenalidomid führte zu sehr guten Ansprechraten (7).

Dreierkombinationen würden sich zur Standardbehandlung entwickeln, so der Referent. Allerdings seien Bortezomib und Lenalidomid zurzeit in der Schweiz als Erstlinientherapie noch nicht zugelassen.

Bei den Therapiestrategien für ältere Patienten führte die Kombination MPR-R (Melphalan-Prednison-Lenalidomid) gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit R vs. MPR vs. MP zu einer höheren Ansprechrate (8). Die Therapieerfolge wurden in kürzerer Zeit als

mit MP erzielt. Das Progressionsrisiko reduzierte sich unter MPR-R hochsignifikant um 60%. Die Lenalidomid Erhaltungstherapie wurde gut toleriert, allerdings kamen in der Gruppe mit der Erhaltungstherapie häufiger sekundäre Neoplasien vor.

In mehreren Studien (9,10,11) wurde die Wirkung einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid untersucht, u.a. auch bei jüngeren Patienten nach Transplantation mit und ohne Konsolidierungstherapie. Das Risiko für eine Krankheitsprogression konnte unter Lenalidomid eindrücklich reduziert werden. Die Lenalidomid Erhaltungstherapie wurde gut toleriert. Bisher konnte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nicht beobachtet werden. Lenalidomid ist in der Schweiz für die Erhaltungstherapie zurzeit nicht zugelassen. Der Vergleich (12) einer i.v. Applikation mit einer subkutanen Applikation von Bortezomib zeigte, dass die Ansprechraten gleich waren, aber die Nebenwirkungen unter subkutaner Gabe deutlich geringer ausfielen.



Dr. med.
Urs Hess, St.Gallen

Lymphome

In seiner Auswahl legte Prof. Dr. med. Emanuele Zucca, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Bellinzona, den Fokus auf Arbeiten mit klinischer Relevanz. Die Fünffjahresresultate (13) des zweiarmigen Teils der International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG-19) zeigen, dass bei der Behandlung von MALT-Lymphomen unter Chlorambucil plus Rituximab ein signifikant besseres Ereignis freies Überleben resultiert als unter Chlorambucil allein (68% vs. 50%). Beim Gesamtüberleben gab es allerdings keinen Unterschied.

Die vorläufigen Ergebnisse einer randomisierten „Intergroup“-Studie (14) belegen, dass bei Patienten mit asymptomatischem follikulärem Lymphom die frühzeitige Behandlung mit Rituximab die Zeit zur Einleitung einer weiterführenden Therapie und das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu einer Watch and Wait-Strategie signifikant verbessert. Dies wirkte sich aber auf das Gesamtüberleben nicht aus. Da es sich um vorläufige Resultate handelt (Follow up <3 Jahre) bestehe die Notwendigkeit abzuklären, welche Auswirkung eine sofortige Rituximab-Behandlung auf die Ansprechrate und auf die -dauer nachfolgender Therapien hat.

Die Endergebnisse (15) der randomisierten Phase III-Studie NHL-2-2003 im Namen der StiL (Studiengruppe indolente Lymphome Deutschland) ergeben, dass für Patienten mit rezidivierten follikulären, indolenten oder Mantelzell-Lymphomen die Therapie mit Bendamustin plus Rituximab (B-R) signifikant effektiver ist als mit Fludarabin plus Rituximab (F-R). Die Gesamtansprechrate war mit B-R signifikant höher (82 vs. 49%; $p < 0,0001$). Die Vollremissionsrate unter B-R betrug 39% vs. 16% unter F-R ($p = 0,0004$). Das mediane progressionsfreie Überleben war unter B-R signifikant verlängert im Vergleich zu F-R (30, 4 vs. 11,2 Monate; HR=0.5; 95% CI: 0.34 - 0.68), beim Gesamtüberleben bestand aber kein Unterschied.

▼ Alexandra Werder



Prof. Dr. med.
Emanuele Zucca,
Bellinzona

✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Referenzen

www.hematolibrary.org

1. Hillmen Peter et al: Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010 116: Abstract 697
2. Furman Richard R. et al: Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010 116: Abstract 55
3. Hughes T. P. et al: Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2010; 116: 207
4. Shah Neil et al: Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2010; 116: 206
5. Gambacorti-Passerini C. et al: Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2010; 116: 208
6. Cavo Michele et al: Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2010; 116:42
7. Roussel Muriel et al: Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2010; 116:624
8. Palumbo Antonio et al: Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2010; 116:622
9. Attal Michel et al: Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2010; 116:310
10. Avet-Loiseau Hervé et al: Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2010; 116:1944
11. McCarthy Philip L. et al: Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2010; 116: 37
12. Moreau Philippe et al: Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2010; 116: 312
13. Zucca Emanuele et al: Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2010; 116: 432
14. Ardeschna Kirit M et al: : Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2010; 116:6
15. Rummel Matthias J et al: Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2010; 116:856