kurz notiert

B-Zell-Lymphom: Rituximab plus Chlorambucil

Der Anti-CD20-Antikörper Rituximab hat die Therapie der B-Zell-Lymphome im vergangenen Jahrzehnt auf eine ganz neue Basis gestellt. In Chicago stellte Valentin Gode für die Deutsche CLL-Studiengruppe die ersten Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie CLL11 vor (Abstr. #7004), in der 589 Patienten mit neu diagnostizierter CLL und Komorbiditäten das alte Zytostatikum Chlorambucil in Monotherapie, in Kombination mit Rituximab oder in Kombination mit dem neuen CD20-Antikörper Obinutuzumab (GA101) erhalten hatten. In der ersten Auswertung wurden nur die beiden Kombinationsgruppen mit der Monotherapie-Gruppe verglichen: Beim primären Endpunkt progressionsfreies Überleben erreichte Chlorambucil in Monotherapie median 10,8 Monate, in Kombination mit Rituximab 15,7 und mit GA101 sogar 23 Monate, wobei letzteres Ergebnis noch nicht als endgültig anzusehen ist. Ob der neue Antikörper dem alten überlegen ist, so Gode, wird sich erst in einer weiteren Auswertung zeigen, die Ende des Jahres geplant ist.

Josef Gulden

Grad 3–5 zu sehen, so Hodi (45 vs. 57 %); ein Unterschied, der allerdings nicht signifikant ausfiel ($p = 0,078$).

Ebenfalls eine Rolle spielte GM-CSF in der ersten jemals durchgeführten randomisierten Phase-III-Studie zu einer onkolytischen Immuntherapie mit 436 Patienten, die an einem nicht resezierten Melanom des Stadiums IIIb–IV litten. Die Ergebnisse dieser OPTiM-Studie (Oncovex (GM-CSF) Pivotal Trial in Melanoma) stellte Robert Andtbacka, Salt Lake City, UT/USA, vor (Abstr. #LBA9008): Das Herpes-simplex-Virus, bei dem gentechnisch die Virulenz-Gene entfernt und dafür das Gen für GM-CSF eingefügt wurde, bewirkt, wenn es in die Tumormläsion injiziert wird, zweierlei: Die Melanom-Zellen werden lysiert, und eine lokale Entzündung wird durch die Sekretion des Wachstumsfaktors und die dadurch bedingte Anlockung von Granulozyten und Makrophagen noch verstärkt.

Gegenüber der Gabe von GM-CSF alleine konnte dadurch die Ansprechrate von 6 auf 26 % erhöht werden, mit 11 vs. 1 % kompletten Remissionen. Mindestens sechs Monate anhaltende Remissionen – der primäre Endpunkt der Studie – wurden mit der onkolytischen Immuntherapie in 16 %, mit dem Wachstumsfaktor alleine in lediglich 2 % der Fälle erzielt ($p < 0,0001$), vor allem bei Patienten im Stadium IIIb/c. Das Gesamtüberleben war nach Gabe des Virus tendenziell besser (HR 0,79), aber die endgültige Analyse dieses Endpunkts wird erst in etwa einem halben Jahr erfolgen. Nachteil dieser Therapie: Sie kann nur angewendet werden, wenn relativ wenige und für eine Injektion zugängliche Läsionen vorliegen.

Monoklonaler Antikörper Nivolumab

Ein weiterer Antikörper, Nivolumab, richtet sich gegen PD-1, ein Protein auf der Oberfläche aktivierter T-Lymphozyten, das als inhibitorischer Immun-Checkpoint gilt: Tumoren, die von den T-Zellen infiltriert werden, exprimieren ihrerseits Liganden von PD-1, deren Bindung an PD-1 die Aktivität der T-Zellen dämpft. Nivolumab hemmt diese Interaktion und wurde in einer großen Phase-I-Studie bei 107 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom getestet, so Mario Sznol, New Haven, CT/USA (Abstr. #CRA9006^A). Die Patienten reagierten mit hohen Ansprechraten (bis zu 41 %) und mit einer medianen Überlebensdauer von insgesamt 16,8 Monaten bzw. 20,3 Monaten bei der Dosierung von

3 mg/kg, die nun in Phase-III-Studien eingesetzt werden soll. Von 29 Patienten, die dafür auswertbar waren, zeigten 16 eine Ansprechdauer von mindestens einem Jahr; die mediane Dauer lag bei 104 Wochen, die höchste, die bisher in Melanom-Studien überhaupt gesehen wurde, so Sznol. Bei zwölf von 17 Patienten, die die Behandlung beendet hatten, dauerte das Ansprechen noch mindestens 16 Wochen darüber hinaus an, bei acht war die Dauer noch deutlich länger. Offenbar ist bei diesem Antikörper keine Dauertherapie erforderlich, um eine Wirkung aufrecht zu erhalten. Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen waren Lymphopenie (3 %), Fatigue und eine Erhöhung von Lipasen (je 2 %).

Kombination von Ipilimumab und Nivolumab

Die Blockade von CTLA-4 durch Ipilimumab induziert die Expression von PD-1 auf T-Zellen. Deshalb erschien es sinnvoll, beide Substanzen – zunächst in einer Phase-I-Studie – bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zu kombinieren: Wie Jedd Wolchok, New York, NY/USA, mitteilte (Abstr. #9012^A; Wolchok et al. N Engl J Med 2013; DOI 10.1056/NEJMoa1302369), war das Sicherheitsprofil handhabbar, und 38 % der Patienten zeigten ein Ansprechen; in der Kohorte mit der maximal tolerierten Dosierung (3 mg/kg Ipilimumab + 1 mg/kg Nivolumab) waren es 47 %, und dort hatten 41 % der Patienten nach zwölf Wochen eine mindestens 80 %-ige Tumorregrression. In einer Phase-III-Studie soll nun die Kombination mit einer Monotherapie mit beiden Antikörpern verglichen werden.

Chronische lymphatische Leukämie

Weil der Altersdurchschnitt von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie bei über 70 Jahren liegt, sind klassische Chemotherapien bei vielen von ihnen schwierig durchzuführen. Idelalisib, ein Inhibitor der Phosphoinositol-3-Kinase δ , der bei vielen B-Zell-Malignomen die Proliferation hemmt und die Apoptose befördert, wurde in zwei frühen Studien mit vielversprechenden Ergebnissen getestet.

In einer Phase-I-Studie (Abstr. #7003) erhielten 54 Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL und median fünf Vorbehandlungen ansteigende Dosierungen von Idelalisib. 81 % von ihnen, so Jennifer Brown, Boston, zeigten eine mindestens 50 %-ige Reduktion der Lymphknoten-Masse, die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei lediglich einem Monat, die mediane Dauer der Remission bei 16,8 Monaten, bei Patienten, die mindestens 150 mg Idelalisib zweimal täglich erhalten hatten, waren es sogar 28,5 Monate. Diese Dosierung hatte ein akzeptables Nebenwirkungsprofil und wird nun in weiterführenden Studien verwendet.

Eine dieser Studien, eine Phase-II-Studie, stellte Susan O'Brien, Houston, TX/USA, vor (Abstr. #7005): Hier erhielten 64 Patienten mit neu diagnostizierter CLL die 150 mg Idelalisib zweimal täglich und zu Beginn außerdem in wöchentlichen Abständen acht Dosen Rituximab (375 mg/m²). Die Ansprechrate lag bei 97 % (62 Patienten), davon 19 % komplette Remissionen (zwölf Patienten); die restlichen beiden Patienten (3 %) waren nicht auswertbar. Neun der Patienten wiesen mit einer Deletion 17p einen der ungünstigsten Prognosefaktoren bei der CLL auf, aber auch hier lag die Ansprechrate bei 100 %, ein Drittel davon Komplettremissionen. Nach bisher median 14,1 Monaten Therapie gab es noch keine einzige Krankheitsprogression, so O'Brien. Diese Substanz wird nun in Phase-III-Studien erprobt und muss als einer der ganz großen Hoffnungsträger in der Therapie von B-Zell-Lymphomen angesehen werden.

Josef Gulden