Hodgkin-Lymphom: Pembrolizumab mit hohen Ansprechraten

In der einarmigen Phase-II-Studie KEYNOTE-087 wurde die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (R/R cHL) untersucht.

Standard in der Behandlung von Patienten mit R/R cHL ist eine Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT). Nach deren Versagen wird Brentuximab Vedotin (BV) eingesetzt, allerdings ist auch hier die mediane Dauer des Ansprechens mit 6,7 Monaten nur kurz.

Das cHL weist typischerweise in den Reed-Sternberg-Zellen Veränderungen im Chromosom 9p24.1 auf, die zur Überexpression von PD-L1 und PD-L2 führen. Das HL sollte daher auf die Inhibition des PD-1-Signalwegs ansprechen. Nach vielversprechenden Phase-I-Daten mit dem Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab liegen nun die Ergebnisse der einarmigen Phase-II-Studie KEYNOTE-087 vor.

210 Patienten mit R/R cHL wurden in drei Kohorten eingeteilt: (1) Patienten nach ASCT und nachfolgender BV-Therapie, (2) für ASCT ungeeignete Patienten nach Salvage-Chemotherapie und nachfolgender BV-Therapie, (3) Patienten nach ASCT, aber ohne nachfolgende Therapie mit BV. Alle Patienten erhielten 200 mg Pembrolizumab alle 3 Wochen. Das Ansprechen wurde alle 12 Wochen untersucht. Primäre Endpunkte waren Gesamtansprechraten und Sicherheit.

Bis zum Zeitpunkt der Auswertung hatten die Patienten im Median 13 Zyklen erhalten. Die Gesamtansprechraten betrug insgesamt 69,0 %. In Kohorte 1 lag sie bei 73,9 %, in Kohorte 2 bei 64,2 % und in Kohorte 3 bei 70 %. Ein vollständiges Ansprechen erreichten 22,4 % der Patienten in der Gesamtkohorte, bei 31 Patienten dauerte es ≥ 6 Monate.

Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab war weitgehend konsistent mit dem in früheren Studien. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Hypothyreose und Fieber. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom Grad 3/4 waren Neutropenien (2,4 %), Dyspnoe (1 %) und Diarrhö (1 %).

Fazit: Pembrolizumab war bei Patienten mit R/R cHL mit hohen Ansprechraten und einem akzeptablen Sicherheitsprofil assoziiert. Der Anti-PD1-Antikörper bietet sich somit als neues Therapieparadigma für diese Erkrankung an.

Judith Neumaier

Chen R et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(19):2125-32.

Revidierter Myeloma-Comorbidity-Index erleichtert prognostische Einschätzung

Angeichts des zunehmenden Alters der Myelompatienten werden Scores zur Einschätzung der Belastbarkeit immer wichtiger. Um möglichst hohe prognostische Aussagekraft hinsichtlich Gesamt- (OS) und progressionsfreiem Überleben (PFS) zu erreichen, wurde an einer großen Kohorte ein revidierter Myeloma-Comorbidity-Index (R-MCI) entwickelt und validiert.

In die Evaluation von Komorbidität, Gebrechlichkeit und Funktionseinschränkungen gingen Daten von 801 Patienten mit multiplem Myelom (MM) der Jahre 1997–2012 eines großen deutschen Zentrums der dritten Versorgungstufe ein. Die Kohorte wurde unterteilt in ein Trainings- und ein Validierungs-Set. Die Studie baute auf dem initialen MCI (I-MCI) auf, der mithilfe dieser Analyse geprüft und verfeinert werden sollte. Nach median 6,1 Jahren wurden zur Überprüfung des I-MCI 13 Risikofaktoren erneut betrachtet. Eine multivariate Analyse zeigte, dass Nieren- und Lungenfunktion, Karnofsky-Performancestatus, Gebrechlichkeit und

Alter signifikante Risikofaktoren für das OS sind. Andere mutmaßliche Risiken wie Leber- oder gastrointestinale Störungen erreichten keine Signifikanz.

Die bestätigten 5 Faktoren mit einem maximalen Score von 9 Punkten gingen in den gewichteten R-MCI ein, der eine Einteilung der Patienten in 3 Gruppen erlaubt: fit (R-MCI ≤ 3 ; $n = 247$; 30,8 %), intermediär-fit (R-MCI 4–6; $n = 446$; 55,7 %) und gebrechlich (R-MCI > 6 ; $n = 108$; 13,5 %). Diese Subgruppen wurden im Validierungs-Set bestätigt und zeigten mediane OS-Zeiten von 10,1, 4,4 und 1,2 Jahren. Zytogenetische Aberrationen können, müssen aber nicht in den Index aufgenommen werden. Der R-MCI

wurde mit anderen bekannten, aber nicht MM-spezifischen Indizes verglichen: mit dem CCI („Charlson Comorbidity Index“), dem HCT-CI („hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index“) sowie dem Kaplan-Feinstein-Index. Unterteilte man diese ebenfalls in Risikogruppen anhand der 25 %- und 75 %-Quartile, zeigten sich die höchsten Hazard Ratios, die besten Voraussagegenauigkeiten und die besten Brier-Scores für den R-MCI, dessen entscheidender Vorteil ist, dass man seine Angaben in der Regel leicht der Anamnese und der Krankenakte entnehmen kann.

Fazit: Die Vorteile des R-MCI bestehen in seiner Genauigkeit bei der Erhebung des körperlichen Zustands und seiner einfachen klinischen Anwendbarkeit. Er sollte gemeinsam mit dem „Referenzindex“, dem IMWG Frailty Score, multizentrisch und prospektiv klinisch geprüft werden.

Brigitte Schalhorn

Engelhardt M et al. A concise revised myeloma comorbidity index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2017;102(5):2-13.