

Kinder mit Hodgkin-Lymphom

Das Herzkrisiko dürfte sinken

Mit den Weiterentwicklungen in der Therapie des Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Kindern werden langfristige kardiotoxische Effekte in Zukunft wahrscheinlich seltener werden, hat ein kanadisches Team auf der Basis von vier Studien der Children's Oncology Group (COG) errechnet. Die 2.563 Teilnehmenden waren zum Zeitpunkt der Diagnose median 15 Jahre alt. In allen Fällen handelte es sich um intermediäre oder fortgeschrittene Tumorstadien.

Vor allem der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mediastinaler Bestrahlung war über die Jahre rasant gesunken, von 61,8 % in der ersten auf 0,4 % in der letzten Studie. Die mediane Herzdosis war in dieser Zeit von 13,2 auf 3,8 Gy zurückgegangen. Dagegen war die kumulative Doxorubicin-Dosis von 200 mg/m² in der AHOD0031-Studie auf 300 mg/m² in der S1826-Studie gestiegen. Dexrazo-

xan, das in der ersten Gruppe noch gar nicht zum Einsatz gekommen war, hatte man in der jüngsten Studie bei über 79 % der Teilnehmenden angewendet.

Andrea Lo und ihr Team wendeten eine Modellrechnung an, mit der das Risiko einer Herzerkrankung innerhalb von 30 Jahren nach Therapie des HL ermittelt werden sollte. In diesem Modell ging man von einem Rückgang der Häufigkeit einer mediastinalen Radiotherapie von 40 % auf 1 %, einem Rückgang der medianen Herzdosis von 15,0 Gy auf 3,8 Gy, einer Erhöhung der kumulativen Anthrazyklindosis von 200 auf 300 mg/m² und einem Anstieg der Dexrazoxan-Behandlungen von 0 % auf 80 % über die vier Studien hinweg aus.

Nach Lo et al. würden diese Veränderungen unter dem Strich zu einem Rückgang der Inzidenz schwerer oder tödlicher Herzerkrankungen (Grad 3–5) von



Kinder mit Hodgkin-Lymphom profitieren von therapeutischen Fortschritten.

9,6 % auf 6,2 % führen (bei einem durchschnittlichen HL-Patienten, der bei Therapiebeginn 15 Jahre alt war). Die Rate würde damit nur wenig über der kumulativen Inzidenz liegen, die man ohne entsprechende Therapie im Lauf von 30 Jahren erwarten würde (5,0 %).

Den maximalen Effekt würde man erzielen, wenn man die kumulative Anthrazyklindosis von 300 auf 200 mg/m² senken und alle Patienten mit Dexrazoxan behandeln würde. Die damit erreichte zusätzliche Risikoreduktion würde allerdings relativ gering ausfallen.

Elke Oberhofer

Lo AC et al. Late Cardiac Toxic Effects Associated With Treatment Protocols for Hodgkin Lymphoma in Children. JAMA Netw Open. 2024;7(1):e2351062

kurz notiert

Immunsuppression bei erworbener Hämophilie A ggf. hinauszögerbar

Werden Personen mit erworbener Hämophilie A (AHA) mit dem Faktor-VIIIa-Mimetikum Emicizumab behandelt, lässt sich eine gute Blutungsprophylaxe erzielen, auch wenn die immunsuppressive Therapie (IST) für ≥ 12 Wochen hinauszögert wird. Das legen zumindest die finalen Ergebnisse der nicht randomisierten, multizentrischen Phase-II-Studie GTH-AHA-EMI nahe (n = 47) [Tiede A et al. Lancet Haematol. 2023; 10(11):e913-21].

Die unter Emicizumab registrierte mittlere Rate an klinisch relevanten Blutungen lag bei 0,04 Blutungsereignissen pro Patientin bzw. Patient pro Woche (obere Grenze des 97,5 %-Konfidenzintervalls: 0,06); das wiederum lag unter der vorab definierten Grenze, bis zu der ein prophylaktischer Effekt von Emicizumab angenommen würde (< 0,15 Blutungen pro Patientin bzw. Patient pro Woche; ermittelt auf Basis einer historischen Kohorte unter IST und Therapie mit „bypassing agents“). „Die geringe Anzahl an thromboembolischen Ereignissen, schweren Infektionen und Todesfällen, die in dieser Studie beobachtet wurden, ist vielversprechend“, schreibt das Team in seiner Conclusio.

Der Bedarf für neuere Ansätze bei AHA ist nicht zuletzt deshalb hoch, weil die IST u. a. ein relevantes Infektionsrisiko birgt. Moritz Borchers

Mezigidomid bei multiplem Myelom

Hoffnung, aber kein Durchbruch

Die Kombination des Cereblon-E3-Ubiquitin-Ligase-Modulators Mezigidomid mit Dexamethason hat bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom selbst dann noch eine Wirkung erzielt, wenn der Tumor bereits dreifach refraktär war. Heilung ist dennoch nicht in Sicht.

Cereblon-E3-Ubiquitin-Ligase-Modulatoren wirken, indem sie an das Protein Cereblon binden, das zum Ubiquitin-Ligase-Komplex gehört und am proteasomgesteuerten Proteinabbau beteiligt ist. Mezigidomid nimmt die Transkriptionsfaktoren Ikaros und Aiolos ins Visier, die für die Entwicklung und Differenzierung hämatopoetischer Zellen wichtig und ohne die Myelomzellen nicht lebensfähig sind.

Nun wurden die Ergebnisse der Phase-I/II-Studie CC-92480-MM-001 vorgelegt, in der Patienten mit rezidivierten oder refraktären Myelomen eine Kombination von oralem Mezigidomid und Dexamethason erhalten hatten. An Phase I waren 77 Patienten beteiligt, am Ende stand ein Dosierungsschema von 1,0 mg

Mezigidomid einmal täglich, kombiniert mit Dexamethason, verabreicht über 21 Tage und gefolgt von 7 Tagen Pause in einem Zyklus von 28 Tagen. Nach diesem Schema wurden in Phase II dann 101 Patienten behandelt, alle mit dreifach refraktären Myelomen. 30 von ihnen hatten sich bereits einer CAR-T-Zell-Therapie gegen das B-Zell-Reifungsantigen unterzogen, 40 Patienten hatten ein Plasmozytom.

41 Patienten sprachen auf die Therapie an. Das Ansprechen hielt im Median 7,6 Monate an. Das progressionsfreie Überleben dauerte median 4,4 Monate bei einem Follow-up von median 7,5 Monaten. Neutropenien (81 Patienten, bei 48 von Grad 4) und Infektionen (74 Patienten, bei 4 von Grad 4) waren unter den häufigsten Nebenwirkungen und meist reversibel.

Robert Bublak

Richardson PG et al. Mezigidomide plus Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2023;389(11):1009-22