

Kutane T-Zell-Lymphome

CD-30-Expression als zentraler Mechanismus

Kutane T-Zell-Lymphome bilden eine heterogene Gruppe von lymphatischen Tumoren, wobei Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom am häufigsten vorkommen. Benötigt werden neue systemische Behandlungen, um Patienten mit fortgeschrittener oder therapieresistenter Erkrankung wirksam behandeln zu können, denn mit den bisherigen Therapien ist selten ein dauerhaftes Ansprechen erreichbar. Die einzige verfügbare Therapie, die potenziell kurativ wirkt, ist die allogene Stammzelltransplantation. Über Brentuximab als neue Therapieoption bei kutanen T-Zell-Lymphomen sprach PD Dr. Emmanuela Guenova, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, an einer dermatoonkologischen Fortbildung des Hauttumorzentrums USZ.

Zu den kutanen T-Zell-Lymphomen mit markanter CD30-Expression der Tumorzellen gehören die transformierte Mycosis fungoides, die lymphomatoide Papulose sowie weitere primär kutane CD30-positive Lymphoproliferationen. Als einziges Medikament sei in der Schweiz Roferon® (Interferon alfa-2) zur Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms (Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom) zugelassen, sagte die Referentin. Neue Therapieoptionen seien nötig, um höhere Ansprechraten und länger anhaltende Therapieerfolge zu erzielen, als dies mit den bis anhin verwendeten systemischen Therapien möglich sei.

Konjugat von Antikörper und zytotoxischem Wirkstoff

Brentuximab Vedotin (Adcetris®) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das aus einem rekombinanten Antikörper und dem zytotoxischen Wirkstoff Monomethylauristatin E (MMAE) besteht. Der monoklonale Antikörper ist gegen CD30 auf der Oberfläche der Tumorzellen gerichtet. Nach der Bindung an CD30 wird das Konjugat internalisiert. Der Wirkstoff MMAE wird in Lysosomen durch proteolytische Spaltung freigesetzt, bindet an Tubulin und zerstört das Netzwerk der Mikrotubuli im Innern der Tumorzellen. Dadurch werden der Zellzyklus unterbrochen und die Apoptose der Tumorzelle ausgelöst. Brentuximab wurde zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms und des systemischen anaplastischen grosszelligen Lymphoms entwickelt. Für die Behandlung kutaner Lymphome ist das Medikament nicht zugelassen (off-label). Brentuximab wirkt auch bei niedriger Expression von CD30. Das Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnis sei insgesamt günstig, berichtete die Referentin. Pe-

riphere Neuropathien kämen jedoch sehr häufig vor (bei zwei Dritteln der Behandelten). Bei Nebenwirkungen werde eine Dosisreduktion oder/und eine Verlängerung des Intervalls zwischen den Behandlungszyklen empfohlen.

Klinische Erfahrungen und Studien bei kutanen Lymphomen

Der erste Bericht über die klinische Wirksamkeit von Brentuximab bei Patienten mit transformierter Mycosis fungoides stammt aus dem USZ (1). Es handelt sich um eine Fallserie von 4 Patienten mit fortgeschrittenem kutanem T-Zell-Lymphom, die bereits mit verschiedenen Systemtherapien behandelt worden waren. Im Fall eines 36-jährigen Patienten mit Mycosis fungoides im Stadium IVA (90% CD30-positive Tumorzellen in Lymphknoten, 50% in der Haut) konnte mit einem Standardbehandlungsschema (3 Zyklen Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg intravenös im Abstand von jeweils 21 Tagen) ein komplettes Ansprechen erreicht werden. Die anschliessende Stammzelltransplantation ermöglichte eine anhaltende komplette Remission (1).

Danach haben zwei grosse Studien die Wirksamkeit von Brentuximab bei kutanen Lymphomen mit CD30-Expression untersucht. In einer Studie mit 48 Patienten mit CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen oder Mycosis fungoides fiel auf, dass die Ansprechraten unabhängig von der CD30-Expression waren (bei geringer Expression Ansprechraten von 50%, bei mittlerer Expression 58%, bei hoher Expression 50%) (2). Eigentlich hätte man mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat bei höherer CD30-Expression der Tumorzellen eine höhere Ansprechraten erwartet, so die Referentin. Dass diese Er-

wartung unzutreffend ist, wurde auch in einer weiteren grossen Studie bei 32 Patienten mit Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom bestätigt (3). Bei diesen Patienten mit fortgeschrittener oder therapieresistenter Erkrankung war die CD30-Expression sehr unterschiedlich. Sie betrug immunhistochemisch im Median 13 Prozent und reichte von 0 Prozent (nicht nachweisbar) bis 100 Prozent. Bei 70 Prozent der Patienten konnte mit Brentuximab ein Ansprechen erreicht werden. Die Ansprechrate war aber unabhängig von der CD30-Expression. Es gab einerseits Patienten ohne immunhistochemisch nachweisbare CD30-Expression, die gut darauf ansprachen, und andererseits Patienten mit deutlicher CD30-

Expression, die kein Ansprechen auf Brentuximab zeigten. ▲

Alfred Lienhard

Referenzen:

1. Mehra T et al.: Brentuximab as a treatment for CD30+ mycosis fungoides and Sézary syndrome. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 73–77.
2. Duvic M et al.: Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3759–3765.
3. Kim YH et al.: Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3750–3758.

Quelle: Fortbildung «Interdisziplinäre Probleme in der Dermatooonkologie», Hauttumorzentrum USZ, 18. Mai 2017 in Zürich.

Buchtipps

Kompaktes Arzneimittelwissen im Kitteltaschenformat

Es ist unmöglich, die Vielzahl der verfügbaren Arzneimittel mit ihren wesentlichen Facts komplett im Kopf zu haben. Eine sehr gute und schnelle Möglichkeit, die Facts zu einer Substanz nachzuschlagen, bietet diese Checkliste. Kernstück des Buches ist ein 701 Seiten langes Arzneimittel-Lexikon mit über 600 Wirkstoffprofilen. Diese liefern übersichtlich gegliedert die wichtigsten Informationen für eine sichere Arzneimittelverordnung: Dosierungen, Indikationen, Kontraindikationen, Nebenwirkungen, besondere Hinweise zu Organinsuffizienzen, Schwangerschaft und Stillzeit, Wirkmechanismus, Pharmakokinetikdaten, Rezeptpflicht und so weiter. Für jede Substanz sind diese wichtigsten Informationen auf zirka einer Seite zusammengefasst. Unter der Rubrik «Besondere Hinweise» wird unter anderem verwiesen auf sinnvolle Fixkombinationen, die ja zunehmend eingesetzt werden.

Im Anschluss an das Lexikon finden sich nützliche Zusatzinformationen wie formale Hinweise zur Rezeptierung, eine vierseitige Tabelle zur Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, ein Nomogramm zur Bestimmung der Körperoberfläche sowie eine Zusammenstellung interessanter Links. Der letzte Teil des Buches ist ein 50-seitiges Handelsnamen-

register, das auch mithilfe der gleich mitgenannten Seitenzahlen die schnelle Auffindung des Wirkstoffes im Lexikonteil ermöglicht.

Über einen auf der Innenklappe freizurubbelnden Zugangscod erhalten die Käufer der Printausgabe ein Jahr lang Zugang zur regelmässig aktualisierten, umfangreichen Arzneimitteldatenbank auf der Online-Plattform eRef. Mit der kostenlosen eRef-App sind die Inhalte der Arzneimitteldatenbank auch offline immer griffbereit.

Fazit: Hier gibt es für den klinischen Alltag die massgeblichen Informationen zu den wichtigsten Arzneimitteln in kompakter Form. Die Kompaktheit der Informationen und die für Checklisten typische tabellarische und stichwortartige Gliederung sorgen für Übersichtlichkeit und Praxis-tauglichkeit.

Kleines Manko: Unter den «interessanten Links» stehen zwar der Link zur FDA in den USA, sonst aber nur Adressen zu deutschen Institutionen. Die Swissmedic wurde ebenso wenig aufgenommen wie österreichische Institutionen. Hier wäre in Zukunft eine stärkere Ausrichtung auf alle deutschsprachigen Leser wünschenswert. AZA



Checkliste Arzneimittel A-Z

Herausgeber:
Detlev Schneider
Koautor: Frank Richling
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2017
784 Seiten
ISBN: 978-3132411043 (print),
eISBN: 9783132411050 (E-Book pdf)
Der Kauf der Printversion umfasst auch einen Freischaltcode für 1 Jahr Zugang zur Arzneimitteldatenbank der Online-Plattform eRef.