

Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome

Verfeinerung bestehender Strategien und neue Ansätze

Bei Patienten mit fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphomen scheint sich die Strategie zu lohnen, nach zwei Zyklen eskalierter BEACOPP-Therapie die Art der Weiterbehandlung vom PET-Befund abhängig zu machen. Dies zeigten die am Kongress präsentierten Endresultate der AHL2011-Studie. Beim follikulären Lymphom wurden Arbeiten zu neuen Therapieansätzen vorgestellt, so zum Beispiel zur Kombination von Lenalidomid mit Rituximab.

«Wir wissen, dass eskaliertes BEACOPP* beim fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphom eine bessere Langzeitkrankheitskontrolle ermöglicht als ABVD», so Dr. med. Olivier Casasnovas, Dijon, Frankreich. Allerdings sei die Behandlung auch mit einer höheren Rate hämatologischer Toxizitäten sowie einem höheren Risiko für sekundäre Leukämien und Infertilität verbunden.

In der Studie AHL2011 wurde untersucht, ob ein PET nach 2 Zyklen eskalierter BEACOPP-Gabe (PET2) dazu eingesetzt werden könnte, um Patienten mit einem frühen Ansprechen zu identifizieren und diese anschliessend mit einer reduzierten Intensität weiter zu behandeln, ohne dass sich die Krankheitskontrolle dadurch verschlechtert (1). Dazu wurden 413 bisher unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom in einen Standardarm randomisiert und unabhängig vom PET-Befund

- mit 6 Zyklen eskalierendem BEACOPP (BEACOPPesc) beziehungsweise
- einer Salvagetherapie behandelt (Abbildung 1).

In den experimentellen Arm wurden 410 Patienten aufgenommen. Diese erhielten bei einem positiven PET2 weitere

4 Zyklen BEACOPPesc (bzw. eine Salvagetherapie) und bei einem negativen PET2-Befund 4 Zyklen ABVD (bzw. eine Salvagetherapie).

Wie die von Dr. Casasnovas vorgestellte Endanalyse der Studie zeigte, erreichten 84% der Patienten im experimentellen Arm ein negatives PET2 und erhielten die deeskalierte Therapie mit ABVD-Schema. «Die Krankheitskontrolle war in beiden Armen schliesslich gleich. Die Rate an Toxizitäten, einschliesslich schwerer therapieassoziierter Nebenwirkungen, war bei Patienten, die 2 Zyklen BEACOPPesc und 4 Zyklen ABVD erhalten hatten, jedoch signifikant geringer als bei Patienten, die mit 6 Zyklen BEACOPPesc behandelt wurden», erläuterte der Redner. Ein PET nach 2 Zyklen BEACOPPesc lässt sich seiner Meinung nach damit gut dafür einsetzen, die nachfolgenden Therapien Response-adaptiert zu wählen. «Patienten mit einem positiven PET nach 2 Zyklen eskalierendem BEACOPP wiesen ein höheres Risiko für eine Krankheitsprogression auf. Für diese Patienten sollten wir gezielt nach neuen Behandlungsoptionen suchen», schloss Casasnovas.

RELEVANCE-Studie beim follikulären Lymphom

«Die aktuelle Standard-Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen follikulären Lymphomen stellt Rituximab (MabThera®, Rixathon®) in Kombination mit Chemotherapie und danach eine Rituximab-Erhaltungstherapie dar», erklärte Dr. med. Franck Morschhauser, Lille, Frankreich, einleitend. Es sei aber auch bekannt, dass der Verlauf der Erkrankung durch dieses Vorgehen nicht massgeblich verändert wurde. «Auf der anderen Seite verfügen wir mit Lenalidomid (Revlimid®) über eine immunmodulatorische Substanz, die NK- und T-Zellen aktiviert und zu einer Apoptose neoplastischer B-Zellen führt», meinte er weiter. «In einer Phase-II-Studie hat sich Lenalidomid kombiniert mit Rituximab bei bisher unbehandelten Patienten mit einem follikulären Lymphom als hochaktiv erwiesen.» So erreichte die Kombination bei guter Verträglichkeit hohe Ansprechraten und ein progressionsfreies Überleben (PFS) nach 2 respektive 5 Jahren von 86% respektive 70% (2, 3).

Aus diesem Grund wurde RELEVANCE gestartet, eine randomisierte Phase-III-Studie, die bei bisher unbehandelten Patienten mit einem follikulären Lymphom (FL)

- Lenalidomid plus Rituximab (R2) mit
- Rituximab plus Chemotherapie (R-Chemo) und danach einer Rituximab-Erhaltungstherapie verglichen (4) (Abbildung 2). In die Studie wurden insgesamt 1030 Patienten eingeschlossen. Prof. Morschhauser betonte, dass die im R-Chemo-Arm verwendete Chemotherapie für jeden Patienten vom jeweiligen Prüfarzt vor der Randomisierung individuell gewählt worden sei. «Daher war auch kein Vergleich der verschiedenen Chemotherapieregime mit R2 geplant.» Die beiden koprimären End-

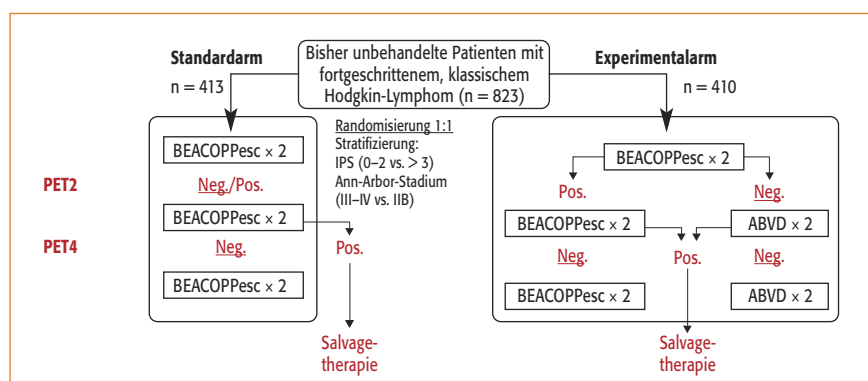


Abbildung 1: Design der AHL2011-Studie (adapt. nach [1]). Bisher unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem, klassischem Hodgkin-Lymphom (n = 823)

* BEACOPP eskaliert =			
Cyclophosphamid	1200 mg/m ² KO/Tag	i.v.	Tag 1
Etoposid(phosphat)	200 mg/m ²	i.v.	Tag 1-3
Adriamycin	35 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Procarbazin	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1-7
Vincristin	1,4 mg/m ² (max. 2 mg)	i.v.	Tag 8
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Tag 8
Predniso(lo)n	40 mg/m ²	p.o.	Tag 1-14

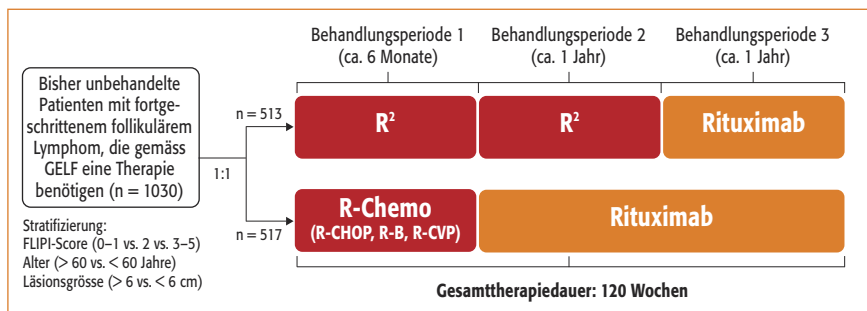


Abbildung 2: Design der RELEVANCE Studie (adapt. nach [4])

punkte, in denen eine Überlegenheit von R2 gezeigt werden sollte, waren die Rate eines kompletten beziehungsweise unbestätigten kompletten Ansprechens (CR/CRu) nach 120 Wochen sowie das PFS.

Gleichwertige Wirkung bei besserer Verträglichkeit

Wie eine erste Interimsanalyse nach einem medianen Follow-up von 37,9 Monaten schliesslich ergab, konnte bezüglich der CR/CRu-Rate kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt werden (48% R2 vs. 53% R-Chemo; $p = 0,13$). Auch hinsichtlich PFS liess sich keine Überlegenheit für R2 nachweisen. So betrug das 3-Jahres-PFS 77% für R2 und 78% für R-Chemo (HR: 1,10; $p = 0,48$). «Die Subgruppenanalyse zeigte hier, dass R2 vor allem auch bei Hochrisikopatienten, also bei solchen mit Bulk oder einem höheren FLIPI-Score, vergleichbar gut abschnitt wie R-Chemo.» Die Resultate zum Gesamtüberleben (OS) sind noch sehr vorläufig, es wurde jedoch in beiden Armen mit einer Rate von 94% nach 3 Jahren ein hoher Wert erreicht. «Bezüglich Verträglichkeit der beiden Therapien konnten wir einige Unterschiede feststellen», führte Morschhauser weiter aus. So wurden im R-Chemo-Arm häufiger Neutropenien vom Grad 3 bis 4 (50 vs. 34%) und febrile Neuro-

penien (7 vs. 2%) festgestellt. «68% der Patienten im R-Chemo-Arm erhielten Wachstumsfaktoren im Vergleich zu 23% im R2-Arm.» Hautreaktionen vom Grad 3 bis 4 wurden dagegen unter R2 häufiger beobachtet (7 vs. 1%). Zweitmalignome wurden bei 7% der mit R2 behandelten und bei 9% der Patienten im R-Chemo-Arm registriert. Nebenwirkungen vom Grad 5 traten in beiden Behandlungsarmen bei 1% der Patienten auf. Morschhauser meinte abschliessend: «R2 als neuer immunmodulatorischer Therapieansatz stellt meiner Ansicht nach eine potenzielle Erstlinienoption für Patienten mit einem behandlungsbedürftigen follikulären Lymphom dar. Unsere Daten zeigen insbesondere, dass dies der richtige Weg ist, um die Behandlungsergebnisse in Zukunft weiter zu verbessern.» Er wies darauf hin, dass weitere Daten dieser Studie, unter anderem zur Lebensqualität und zur minimalen Resterkrankung, an zukünftigen Kongressen präsentiert würden.

Phase-II-Daten zum EZH2-Inhibitor Tazemetostat

Prof. Dr. med. Gilles Salles, Pierre-Bénite, Frankreich, stellte in Stockholm die Interimsresultate einer offenen, multizentrischen Phase-II-Studie mit dem oralen EZH2-Inhibitor Tazemetostat (800 mg, 2-mal täglich) vor (5). Die Studie schliesst

sowohl rezidierte/refraktäre FL-Patienten als auch Patienten mit diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphomen mit Wildtyp- oder mutiertem EZH2 (wtEZH2 bzw. mEZH2) ein. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrate (ORR). Zu den sekundären Endpunkten gehören PFS und die Sicherheit/Verträglichkeit.

Prof. Salles konzentrierte sich in seiner Präsentation auf die 76 bisher eingeschlossenen Patienten mit einem follikulären Lymphom. Diese hatten im Durchschnitt 3 Vortherapien erhalten. Bei Patienten mit mEZH2 ($n = 22$) betrug die ORR (komplettes + partielles Ansprechen) 82%. Das mediane PFS lag bei über 48 Wochen. Bei den Patienten mit wtEZH2 ($n = 54$) lag die ORR bei 35% und das PFS bei über 30 Wochen. Als häufigste Nebenwirkungen wurden Übelkeit (18%), Anämie (13%), Fatigue (13%), Diarrhö (12%) und Asthenie (10%) gemeldet. Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher wurden bei 12% der Patienten registriert.

Salles meinte zum Schluss, dass diese ermutigenden Daten dafür sprächen, dass eine EZH2-Hemmung eine wichtige und wirksame therapeutische Strategie darstellen könnte. ■

Therese Schwender

Referenzen:

- Casasnovas O et al.: Final analysis of the AHL2011 randomized phase III Lysa study comparing an early pet driven treatment de-escalation to a not pet-monitored strategy in patients with advanced stages hodgkin lymphoma. EHA 2018, Abstract S110.
- Fowler NH et al.: Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1311–1318.
- Martin P et al.: A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). *Ann Oncol* 2017; 28: 2806–2812.
- Morschhauser F et al.: RELEVANCE: Phase III efficacy and safety study of lenalidomide plus rituximab (R2) versus rituximab plus chemotherapy, followed by rituximab, in previously untreated follicular lymphoma. EHA 2018, Abstract S154.
- Salles G et al.: Interim update from a phase 2 multicenter study of tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in patients with relapsed or refractory (r/r) follicular lymphoma (FL). EHA 2018, Abstract S100.