

Onkologisch

Fortschritte
in Hämatologie
und Onkologie

10
JAHRE

中外製薬



 Springer Medizin



**Prof. Dr. Gerhard Ehninger,
Dresden**

Zehn Jahre *Onkologisch*

Vor zehn Jahren, im März 2002, erschien die erste Ausgabe von *Onkologisch* mit dem Thema Stammzelltransplantation. *Onkologisch* richtet sich an alle onkologisch tätigen Ärzte in Klinik und Praxis, insbesondere Internisten, aber auch Chirurgen, Radiologen, Dermatologen, Urologen und Gynäkologen. In kurzen Übersichtsartikeln wird der aktuelle Stand zu Diagnostik, Therapie und Forschung zu ausgewählten Schwerpunkten in der Hämatologie und Onkologie dargestellt. So wurden in den vergangenen zehn Jahren verschiedene Indikationen aus den Bereichen solide Tumoren und maligne hämatologische Erkrankungen sowie Fortschritte in der Präventiv- und Supportivtherapie in den erschienenen Ausgaben dargestellt. Die hohe Akzeptanz von *Onkologisch* bei den Lesern ist neben der Themenauswahl durch die Mitglieder des Editorial Boards insbesondere auf die qualitativ hochwertige Bearbeitung der Themen durch die Autorinnen und Autoren zurückzuführen, die für die jeweiligen Themen zu den ausgewiesenen Experten gehören. Insgesamt waren in den vergangenen zehn Jahren nahezu 130 Autorinnen und Autoren für *Onkologisch* tätig.

In der aktuellen Jubiläumsausgabe geben die Editoren von *Onkologisch* einen Rückblick auf wichtige Entwicklungen und Fortschritte der vergangenen zehn Jahre in ihrem jeweiligen Spezialgebiet. Professor Basara stellt die Entwicklungen bei den Mobilisierungsstrategien für hämatopoetische Stammzellen vor und Professor Ho fasst mit Professor Dreger die Entwicklungen der Blutstammzelltransplantation zusammen.

Die Fortschritte und Entwicklungen der vergangenen zehn Jahre führten bei vielen onkologischen und

hämatologischen Erkrankungen zu einer Zunahme der Therapieoptionen sowie einer Stratifikation der Behandlung und damit zu insgesamt zielgerichteteren und individuelleren Therapien, wie es in den Beiträgen von Professor Schmitz, Professor Schuler und Privatdozent Dr. Straka beispielhaft deutlich wird. Die Behandlungen werden jedoch nicht allein durch neue Substanzen verbessert, sondern auch durch ein besseres Management der Supportivtherapie. Die Fortschritte in diesem Bereich werden im Beitrag von Professor Link zusammengefasst.

Auch in der Gesundheitspolitik und bei der Versorgung der Patienten hat es im vergangenen Jahrzehnt zahlreiche Veränderungen gegeben. Jedoch sind viele Themen heutzutage noch genauso aktuell wie vor zehn Jahren. So wird beispielsweise immer noch diskutiert, wie eine wohnortnahe und bedarfsgerechte Versorgung – auch bei Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen – sichergestellt werden kann. Das aktuelle Versorgungsstrukturgesetz mit der Einrichtung der ambulanten spezialärztlichen Versorgung im § 116b ist ein Beispiel für den Versuch, die einzelnen Bereiche sektorenübergreifend zum Wohl der Patienten zusammenzubringen.

Die Verbesserung der Qualität der Patientenversorgung ist ein Thema, das noch immer aktuell ist und per Definition auch bleiben wird. Durch die Zertifizierungen und das Errichten von onkologischen Zentren oder Organzentren konnten deutliche Fortschritte erreicht werden: Die Patienten profitieren von einem ganzheitlicheren und fachübergreifenden Behandlungsansatz. Aufgrund der immer komplexer und individueller werdenden Therapien in der Hämatologie und Onkologie sowie der dadurch immer wichti-

„Die Herausforderungen der vergangenen zehn Jahre sind auch die Herausforderungen der nächsten Jahre.“

ger werdenden Interdisziplinarität – die auch Spezialisten aus der Humangenetik und Biologie umfasst – ist eine bessere Vernetzung der einzelnen Fachbereiche unumgänglich. Diese Entwicklung gilt es weiterhin voranzutreiben, wobei auch die jeweiligen Fachgesellschaften zu einer aktiven Gestaltung aufgerufen sind.

Als kritisch anzusehen ist, dass Kostensenkungen und Effizienzreserven im Gesundheitswesen inzwischen ebenfalls zu Dauerthemen wurden. Wenn Therapieentscheidungen anhand von Kostenaspekten getroffen werden, erfordert dies einen gesamtgesellschaftlichen, öffentlichen Diskurs, wie die Versorgungsqualität trotz des zunehmenden Kostendrucks finanziert werden kann und soll. Die Mediziner sind dabei aufgerufen Stellung zu nehmen und die Diskussion inhaltlich zu gestalten. Insbesondere aufgrund des steigenden Anteils älterer Menschen an der Gesellschaft mit zunehmender Anzahl bei malignen Erkrankungen ist es nicht akzeptabel, dass älteren Patienten einzelne Therapien vorenthalten werden könnten oder bereits werden.

Die Herausforderungen der vergangenen zehn Jahre sind somit auch die Herausforderungen der nächsten Jahre. Mediziner stehen im Spannungsfeld zwischen Medizinethik, Kostendruck und den jeweils bestmöglichen, immer komplexer werdenden Therapien für die Patienten.

In diesem Sinn leistet *Onkologisch* einen kleinen Beitrag, um einen über das eigene Fachgebiet hinausgehenden Überblick über aktuelle Therapien zu bekommen.



Prof. Dr. Gerhard Ehninger,
Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,
Dresden

INHALT

- 04 Blutstammzelltransplantation**
Prof. Dr. Peter Dreger und
Prof. Dr. Anthony D. Ho, Heidelberg
- 06 Biologisch stratifizierte
medikamentöse Tumorthérapien**
Prof. Dr. Martin Schuler, Essen
- 08 Antikörpertherapie bei Lymphomen**
Prof. Dr. Norbert Schmitz, Hamburg
- 10 Supportivtherapie**
Prof. Dr. Hartmut Link, Kaiserslautern
- 12 Standards und neue Substanzen
beim multiplen Myelom**
PD Dr. Christian Straka, Berg
- 14 Mobilisierung der Blutstammzellen**
Prof. Dr. Nadežda Basara, Flensburg
- 15 Impressum**

Blutstammzelltransplantation

Prof. Dr. Peter Dreger und Prof. Dr. Anthony D. Ho, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Universitätsklinikum Heidelberg

Die HLA (Human Leukocyte Antigen)-Typisierung bei der Ermittlung geeigneter Stammzellspender, die kontinuierliche Vergrößerung des Fremdspenderpools und vor allem die Tatsache, dass immer häufiger eine allogene Transplantation auch bei älteren Patienten und Patienten mit Komorbiditäten durchgeführt werden kann, sind die wesentlichsten Entwicklungen bei der allogenen Blutstammzelltransplantation der vergangenen zehn Jahre. Bei der autologen Blutstammzelltransplantation ist insbesondere die Einführung von Mobilisierungsagencien von Bedeutung, die wesentliche neue Behandlungsoptionen ermöglichen.

Die erfolgreiche Durchführung einer allogenen Blutstammzelltransplantation hängt entscheidend davon ab, wie gut die Merkmale der Spender- und Empfängerzellen übereinstimmen. Während für lange Zeit die serologische Typisierung die Standardmethode für die Bestimmung dieser Übereinstimmung war, hat sich in den vergangenen Jahren die molekulargenetische HLA-Typisierung etabliert. Diese basiert auf dem Einsatz allelspezifischer DNS-Sonden bzw. der Sequenzierung der Allele des HLA-Klasse-I/II-Bereichs auf Chromosom 6. Mit dieser Methode lässt sich eine sehr genaue HLA-Typisierung erreichen, die eine Spenderauswahl sowohl für HLA-Klasse-I- als auch für HLA-Klasse-II-Merkmale ermöglicht sowie dazu beiträgt, die immungenetischen Unterschiede zwischen Spender und Empfänger zu minimieren und so die Patientensicherheit zu erhöhen [1].

Vergrößerung des Spenderpools

Durch die Zunahme registrierter freiwilliger Stammzellspender in den weltweit vernetzten Spenderdateien konnte, trotz erhöhter Komplexität moderner allelbasierter Typisierungsmethoden, die Wahrscheinlichkeit einen Spender zu finden, kontinuierlich erhöht werden. Insbesondere aufgrund der überdurchschnittlichen Aktivität der nationalen Spenderregister trägt die Wahrscheinlichkeit einen HLA-identischen Stammzellspender zu finden in Deutschland mittlerweile mehr als 75%.

Allogene Transplantationen mit reduzierter Konditionierung

Seit der Jahrtausendwende hat eine stetige Optimierung der Transplantationsverfahren und der supportiven Therapie zu einer wesentlich höheren Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche allogene Blutstammzelltransplantation geführt. Entscheidend dazu beigetragen hat die Entwicklung reduzierter Konditionierungsstrategien, deren primärer Zweck nicht die Eradikation der malignen Grunderkrankung mittels Zytostatika, sondern die Immunparalyse des Rezipienten zur Etablierung eines Spenderchimärismus des lymphohämatopoetischen Systems ist. Unter diesen Bedingungen können sich im weiteren Verlauf die zur Krankheitsbewältigung erforderlichen Graft-versus-Tumor-Effekte entfalten. Die kurative Wirkung dieser Behandlung konnte in den vergangenen zehn Jahren in mehreren Studien gezeigt werden. Dies kommt insbesondere älteren oder durch Infektionen und eingeschränkte Organfunktionen geschwächten Patienten zugute, die zuvor in der Regel für eine Blutstammzelltransplantation mit potenziell kurativem Charakter nicht geeignet waren [2]. Doch auch bei jüngeren Patienten lassen sich mittels reduzierter Konditionierung bei vielen Indikationen Ergebnisse erzielen, die denen der klassischen, wesentlich toxischeren, myeloablativen Konditionierung zumindest vergleichbar sind [3].

Einsatz peripherer Blutstammzellen

Möglich geworden ist die allogene Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung erst durch die Verwendung von peripheren Blutstammzellen (PBSZ) anstelle hämatopoetischer Stammzellen, die direkt dem Knochenmark entnommen wurden. Im Jahr 1985 konnte erstmals gezeigt werden, dass Blutstammzellen durch eine geeignete Stimulierung im Knochenmark mobilisiert werden, ins periphere Blut übertreten und mittels Apherese für die Transplantation gesammelt werden können [4]. Zusätzlich zu dem Vorteil einer beschleunigten Erholung

der Hämatopoese zeichnen sich PBSZ gegenüber hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark zumeist durch ein höheres Potenzial für das Engraftment aus, das die Voraussetzung für den Einsatz vieler reduzierter Konditionierungsregime ist [5]. Circa 80% der allogenen und 98% der autologen Transplantationen bei Erwachsenen mit hämatologischen bzw. onkologischen Erkrankungen werden heutzutage mit PBSZ durchgeführt [6].

Mobilisierung peripherer Blutstammzellen

Blutstammzellen befinden sich in ihrer geschützten Nische im Knochenmark und werden unter Stress, wie beispielsweise bei einem Blutverlust oder bei Infektionskrankheiten, mobilisiert, um sich zu teilen und neue, reife Blutzellen zu regenerieren. Die Bindung an die Knochenmarknische ist ein entscheidender Faktor, denn nur die dortigen Wechselwirkungen ermöglichen die Homöostase der hämatopoetischen Stammzellen und schützen diese vor der Alterung.

Lange Zeit war das für die Granulozytenreifung essenzielle Zytokin G-CSF (Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor) das potenteste Agens zur Mobilisierung der Blutstammzellen [7]. Durch indirekte Effekte bewirkt G-CSF die Unterbrechung der Bindung zwischen Knochenmarknische und Blutstammzellen, sodass diese aus dem zirkulierenden Blut gewonnen werden können.

Von Forschungsergebnissen aus den vergangenen Jahren ist bekannt, dass die Zell-Zell-Kontakte in der Knochenmarknische durch Adhäsionsmoleküle, wie z.B. CXCR4 (C-X-C Chemokine Receptor Type 4) und dessen Ligand SDF-1 α (Stromal Cell-Derived-Factor-1 α) sowie CD44, vermittelt werden. Am besten untersucht ist die Interaktion zwischen CXCR4 und SDF-1 α . CXCR4, ein Rezeptor auf der Oberfläche der Blutstammzellen, bindet an SDF-1 α auf der Zelloberfläche der Stromazellen im Knochenmark (**Abbildung 1**). Ein Inhibitor von CXCR4 (AMD3100/Plerixafor), der mit dieser Bindung spezifisch interferiert, wurde Ende der 1990er Jahre entdeckt [8]. Wie Ergebnisse klinischer Studien bestätigen, kann mit Plerixafor eine schnelle Unterbrechung der CXCR4/SDF-1 α -Bindung erreicht werden, sodass die hämatopoetischen Stammzellen ihre Nische im Knochenmark verlassen und in das periphere Blut ausschweben, wo sie für die Transplantation gewonnen werden können [9]. Plerixafor ist inzwischen zugelassen für die Blutstammzellmobilisierung zur Transplantation bei Patienten mit Lymphomen bzw. multiplem Myelom.

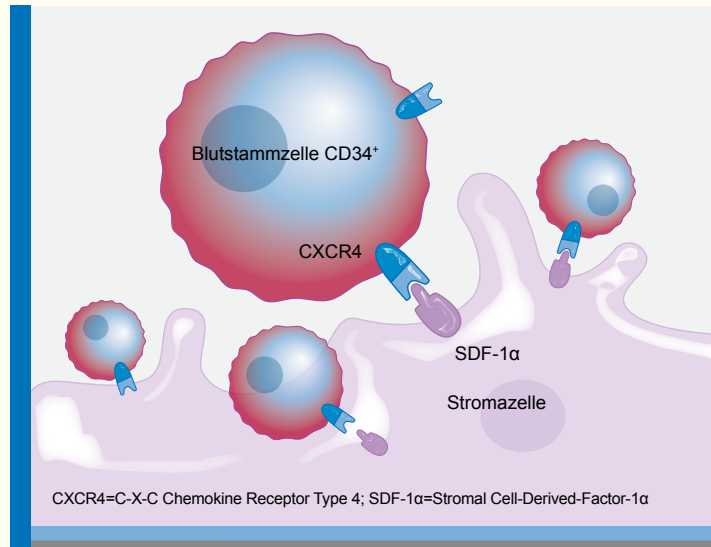


Abbildung 1 ► Immobilisierung der Blutstammzellen in der Knochenmarknische

Ausblick – Mobilisierung von Leukämienstammzellen

Auch entartete Blutstammzellen werden durch Adhäsionsmoleküle in ihrer Knochenmarknische immobilisiert und können deshalb von einer Chemo- oder Strahlentherapie nicht erreicht werden. Aus diesem Grund erforscht unsere Arbeitsgruppe in Heidelberg Verfahren, mit denen Leukämienstammzellen, ähnlich wie gesunde Blutstammzellen, durch die gezielte Inhibition der molekularen Rezeptor-Liganden-Interaktion aus dem Schutz der Knochenmarknische mobilisiert und auf diese Weise zytotoxischen Therapien effektiver zugänglich gemacht werden können [10].

Literatur

- [1] Lee SJ et al. (2007) *Blood* 110: 4576–4583
- [2] Sorror ML et al. (2011) *JAMA* 306: 1874–1883
- [3] Dreger P et al. (2010) *Blood* 116: 2438–2447
- [4] Körbling M et al. (1986) *Blood* 67: 529–532
- [5] Dreger P et al. (1993) *Blood* 81: 1404–1407
- [6] Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, Jahresbericht 2010; www.drst.de/download/jb2010.pdf
- [7] Lane TA et al. (1995) *Blood* 85: 275–282
- [8] Donzella GA et al. (1998) *Nat Med* 4: 72–77
- [9] Mohty M, Ho AD (2011) *Exp Hematol* 39: 723–729
- [10] Buss EC, Ho AD (2011) *Int J Cancer* 129: 2328–2336

Biologisch stratifizierte medikamentöse Tumorthérapien

Prof. Dr. Martin Schuler, Innere Klinik (Tumorforschung), Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen und Abteilung Thorakale Onkologie, Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum, Essen

Ergebnisse einer Vielzahl methodisch hochwertiger, klinischer Studien liegen heutzutage als Entscheidungshilfe für die häufigsten Behandlungssituationen in der Onkologie vor. Die Antizipation des Behandlungserfolgs für den einzelnen Patienten ist dennoch sehr ungenau. In den vergangenen zehn Jahren wurden jedoch mehrere Biomarker etabliert, mit denen eine zielgerichtete medikamentöse Tumorthérapie und eine verbesserte Prädiktion möglich ist.

Bei Therapien mit palliativer Intention ist die individuelle Abwägung von Nutzen, Risiken und Toxizitäten der Behandlung von großer Bedeutung. Bei kurativen Behandlungskonzepten sollten Übertherapien mit dem Risiko für belastende akute, chronische und verzögert auftretende Toxizitäten vermieden werden. Zudem werden ökonomische Aspekte immer wichtiger, sodass hochpreisige Medikamente jene Patienten erhalten sollten, die mit höherer Wahrscheinlichkeit davon profitieren können. Deshalb wurde in den vergangenen zehn Jahren der Entwicklung und Einführung möglichst objektiver und reproduzierbarer Parameter für die Therapieentscheidungen eine große Bedeutung beigemessen. Von besonderem

Interesse waren dabei sogenannte Biomarker, die auf einen biologischen Zustand hinweisen, der den Verlauf einer Erkrankung oder Therapie beeinflussen kann.

Prognostische und prädiktive Parameter

Biomarker können im Tumorgewebe als prognostische Parameter für den Krankheitsverlauf unabhängig von einer Therapie oder als prädiktive Parameter für die Wirkung einer definierten Behandlung bestimmt werden. Praxisrelevante Beispiele für Biomarker des Tumorgewebes mit prognostischem Charakter, die in der letzten Dekade etabliert wurden, sind die HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-Amplifikation beim Mammakarzinom sowie die BRAF (v-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1)-Mutation beim kolorektalen Karzinom, die jeweils mit einer ungünstigen Krankheitsbiologie assoziiert sind [z.B. 1] (Tabelle 1). Gleichzeitig ist die HER2-Amplifikation ein positiv prädiktiver Biomarker für die klinische Wirksamkeit einer Anti-HER2-Thérapie mit Trastuzumab und Lapatinib bei Mammakarzinompatientinnen bzw. mit Trastuzumab bei Patienten mit Magenkarzinom. Dies verdeutlicht, dass eine scharfe Trennung prognostischer und prädiktiver Biomarker nicht immer möglich ist. Ein weiterer positiv prädiktiver Biomarker ist der Nachweis aktivierender, somatischer Mutationen des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) bei Adenokarzinomen der Lunge. Diese Mutationen sind mit einer hohen Wirkungswahrscheinlichkeit der Therapie mit den EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (EGFR-TKI) Gefitinib und Erlotinib assoziiert [z.B. 2]. Wie retrospektive Untersuchungen ergaben, haben Patienten mit EGFR-mutiertem Lungenkarzinom zudem auch unter einer Chemotherapie eine günstigere Prognose als Patienten mit Tumoren ohne EGFR-Mutation. Somit hat auch dieser Biomarker sowohl prädiktiven als auch prognostischen Charakter. Entscheidend für die klinische Praxis ist jedoch der hohe prädiktive Wert einer EGFR-Mutation für eine objektive Remission sowie ein unter EGFR-TKI im Vergleich zur Standardchemotherapie verbessertes progressionsfreies Überleben bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). Ähnliches gilt für den Nachweis der Expression des ER (Estrogen Receptor) bei

Tumorentität/Parameter	Charakter des Parameters
malignes Melanom/ BRAF-Mutation	positiv prädiktiv für Vemurafenib-Thérapie
kolorektales Karzinom/ BRAF-Mutation	prognostisch
metastasiertes kolorektales Karzinom/ KRAS-Mutation	negativ prädiktiv für Anti-EGFR-Antikörpertherapie
Mammakarzinom/ •HER2-Amplifikation	prognostisch und positiv prädiktiv für Anti-HER2-Thérapie
•ER-Expression	prognostisch und positiv prädiktiv für antihormonelle Therapie
nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom/ EGFR-Mutation	prognostisch und positiv prädiktiv für EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor-Thérapie
BRAF=v-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; EGFR=Epidermal Growth Factor Receptor; ER=Estrogen Receptor; HER2=Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; KRAS=Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog	

Tabelle 1 ▶ Beispiele etablierter, praxisrelevanter Biomarker

Mammakarzinompatientinnen, den am längsten in der klinischen Onkologie etablierten positiv prädiktiven Biomarker. Patientinnen und Patienten mit ER-positivem Mammakarzinom profitieren sowohl in der adjuvanten Situation als auch bei metastasierter Erkrankung von einer antihormonellen Therapie, wie z.B. mit Tamoxifen, Aromatasehemmern oder GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Analoga. Darüber hinaus haben Patientinnen mit ER-positiven Tumoren eine relativ günstigere Prognose, insbesondere wenn keine HER2-Amplifikation vorliegt.

Ein Beispiel für die Etablierung eines negativ prädiktiven Biomarkers in den vergangenen Jahren sind aktivierende, somatische Mutationen des Protoonkogens KRAS (Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) bei etwa 40% der Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom [z.B. 1]. Diese Patienten profitieren nicht von einer Anti-EGFR-Antikörpertherapie mit Cetuximab oder Panitumumab. Ein objektives Ansprechen auf eine Monotherapie mit einem der beiden Antikörper wird jedoch nur bei etwa 20% der Patienten mit KRAS-Wildtyp beobachtet. Es gibt Hinweise, dass KRAS-Wildtyp-Tumoren zusätzliche onkogene Mutationen, wie z.B. der Gene NRAS (Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog), PIK3CA (Phosphoinositide-3-Kinase, Catalytic, Alpha Polypeptide) und BRAF mit Prävalenzen von jeweils <10% aufweisen, die ebenfalls eine Resistenz gegenüber Anti-EGFR-Antikörpern vermitteln [3].

Zur optimalen Bestimmung von Biomarkern im Tumorgewebe wäre aufgrund der klonalen Evolution während des Verlaufs der Tumorerkrankung sowie unter dem Einfluss verschiedener Therapien vor jeder Therapieentscheidung eine erneute Tumorbiopsie zu fordern. Durch die damit verbundenen Patientenrisiken ist dies jedoch häufig nicht zu realisieren. Zudem stellt sich die Frage, ob die Biopsie eines Tumorherds bei multipel metastasierter Erkrankung für das biologische Profil ausreichend repräsentativ ist. In aktuellen Forschungsprojekten werden deshalb klinisch praktikable Surrogate, wie beispielsweise im Blut zirkulierende Tumorzellen, für Ihre Eignung als Biomarker untersucht.

Polymorphismen und bildgebende Verfahren

Weitere Biomarker sind Polymorphismen von Genen, die Enzyme für die Medikamentenmetabolisierung kodieren, oder erbliche DNS-Reparaturdefekte, die sowohl mit der Toxizität als auch der Wirkung bestimmter Medikamente korrelieren können. Bekannte Beispiele sind Polymorphismen der Gene DPYD (Dihydropyrimidine Dehydrogenase) und UGT1A1 (Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase 1A1), die mit einer erhöhten Toxizität von Fluoropyrimidinen bzw. Irinotecan assoziiert sein können [4]. Polymorphismen des Gens CYP2D6 (Cytochrome P450, Family 2, Subfamily D, Polypeptide 6) korrelieren mit der

Wirkung einer adjuvanten Therapie mit Tamoxifen bei Mammakarzinompatientinnen. Patienten mit Lynch-Syndrom und Mikrosatelliten-instabilem kolorektalem Karzinom haben eine deutlich günstigere Prognose als Patienten mit sporadischem kolorektalem Karzinom. Ergebnisse retrospektiver Untersuchungen suggerieren, dass bei Patienten mit Lynch-Syndrom eine adjuvante Therapie mit 5-Fluorouracil einen nachteiligen Effekt haben kann.

Dynamische Biomarker, wie z.B. Tumormarker im Serum, die Kontrastmittelaufnahme und Perfusion von Tumorerden in Magnet-Resonanz-Tomographie- bzw. Sonographieuntersuchungen oder eine veränderte Aufnahme von Fluordesoxyglucose in der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie können frühzeitig auf die Wirkung oder das Versagen einer Behandlung hinweisen. Für solche mittels bildgebender Verfahren bestimmte Biomarker wurden in den vergangenen Jahren beispielhaft bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren oder Lebertumor Konzepten entwickelt und in klinischen Studien untersucht.

Fazit

In der vergangenen Dekade gab es einen großen Fortschritt bezüglich der praktischen Anwendung von Erkenntnissen aus der tumorbiologischen Grundlagenforschung zum Nutzen der Patienten. Mehrere der genannten Biomarker wurden in dieser Zeit in die breite klinische Anwendung überführt und haben gezeigt, dass der Biomarker-gestützte Einsatz medikamentöser Tumorthapien zielgerichteter erfolgen kann. Die Identifikation genetisch definierter Patientengruppen mit NSCLC und deren erfolgreiche Behandlung mit z.B. Crizotinib bei Nachweis einer ALK (Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase)-Translokation sowie der Erfolg einer Vemurafenib-Therapie bei Patienten mit malignem Melanom mit BRAF V600E-Mutation lassen hoffen, dass diese positive Entwicklung nachhaltig ist [z.B. 5]. Es ist jedoch auch zu bemerken, dass die Komplexität und Anforderungen an den behandelnden Onkologen durch die zunehmende biologische Differenzierung von Tumorentitäten deutlich steigen, sodass für die optimale Patientenbetreuung ein hochprofessionelles, interdisziplinäres Team benötigt wird. Bei aller Euphorie für das Konzept der biologisch stratifizierten Tumorthapie steht dabei weiterhin die ganzheitliche Betreuung des Patienten im Mittelpunkt. ■

Literatur

- [1] Kelley RK et al. (2011) J Natl Compr Canc Netw 9: 1293–1302
- [2] Tony S et al. (2009) N Engl J Med 361: 947–957
- [3] De Roock W et al. (2010) Lancet Oncol 11: 753–762
- [4] Bosch TM et al. (2006) Clin Pharmacokinet 45: 253–285
- [5] Chapman PB et al. (2011) N Engl J Med 364: 2507–2516

Antikörpertherapie bei Lymphomen

Prof. Dr. Norbert Schmitz, Abteilung Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

Durch den Einsatz monoklonaler Antikörper wurden in der Behandlung bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen große Fortschritte erreicht. Obwohl mehrere Antikörper untersucht und teilweise zugelassen wurden, wird vorwiegend der Anti-CD20-Antikörper Rituximab klinisch eingesetzt. In Kombination mit einer Chemotherapie hat Rituximab die Ergebnisse der Primär- und Salvagetherapie bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen deutlich verbessert. Diese Entwicklung hat jedoch auch zu zahlreichen Fragen geführt.

Vor der Verfügbarkeit von Rituximab war eine konventionelle Chemotherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation (HDT/ASCT) ein etabliertes Verfahren, um jüngeren Patienten mit B-Zell-Lymphomen die bestmögliche Überlebenschance zu bieten. In einigen prospektiv randomisierten Studien konnte zumindest teilweise eine Überlegenheit der HDT/ASCT im Vergleich zur alleinigen konventionellen Chemotherapie gezeigt werden. Mit der deutlichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse durch den Einsatz von Rituximab wurde es jedoch notwendig, den Stellenwert der HDT/ASCT in der Therapie bei Lymphompatienten zu überprüfen.

Im vergangenen Jahr wurden erste Ergebnisse randomisierter Studien bei jüngeren Hochrisikopatienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen vorgestellt, die eine konventionelle Immunochemotherapie mit HDT/ASCT unter Einschluss von Rituximab verglichen. Eine deutsche Studie kommt zu dem eindeutigen Ergebnis, dass eine intensive konventionelle Immunochemotherapie (Rituximab plus Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Etoposid/Prednison [R-CHOEP]-14) einer sequenziellen HDT mit repetitiver HDT zumindest gleichwertig ist [1]. Ergebnisse einer französischen Studie bestätigen dies [2]. Anhand der Ergebnisse einer kanadischen/US-amerikanischen Studie kann die Frage nach den Vorteilen einer HDT/ASCT im Zeitalter von Rituximab nicht beantwortet werden, da mit der geringen Zahl von

Patienten, die Rituximab erhalten haben, kein statistisch eindeutiges Ergebnis möglich war [3]. Allein die Ergebnisse einer italienischen Studie belegen, dass HDT/ASCT das ereignisfreie Überleben bei jungen Hochrisikopatienten auch verbessert, wenn diese im Studienarm mit konventioneller Therapie und im Hochdosisstudienarm Rituximab erhalten haben [4]. Entscheidend ist jedoch, dass dies nur auf Patienten zutrifft, die zum Zeitpunkt des Restagings eine partielle oder komplette Remission hatten. Insgesamt waren die Therapieergebnisse keiner der genannten Studien besser als nach einer Behandlung mit R-CHOEP-14, sodass R-CHOEP-14 als neue Standardtherapie bei jungen Hochrisikopatienten (Internationaler Prognostischer Index [IPI] 2, 3) mit aggressiven B-Zell-Lymphomen angesehen werden kann.

Da randomisierte Studien bei Patienten mit folliculären Lymphomen und Mantelzell-Lymphomen fehlen, durch Ergänzung der konventionellen Chemotherapie mit Rituximab jedoch auch bei diesen Entitäten bessere Behandlungsergebnisse erreicht werden konnten, ist unklar, ob eine HDT/ASCT bei diesen Patienten noch empfohlen werden kann. Vieles spricht dafür, außerhalb von Studien eine HDT/ASCT nicht mehr als Bestandteil der Primärtherapie einzuplanen.

Salvagetherapie bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen

Wie Ergebnisse der Studie CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) zeigen, haben jüngere Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL), die nach Rituximab-haltiger Primärtherapie rezidivieren, besonders dann eine unerwartet schlechte Prognose, wenn das Rezidiv frühzeitig auftritt oder die Erkrankung primär refraktär war [5]. Bei diesen Patienten beträgt das ereignisfreie Überleben trotz Rituximab-haltiger Salvagetherapie und anschließender HDT/ASCT nach einer Beobachtungszeit von drei Jahren nur 23%. HDT/ASCT scheint diesen Ergebnissen zufolge nur bei DLBCL-Patienten mit Spät-

rezidiv und niedrigem second-line IPI zu zufriedenstellenden Therapieergebnissen zu führen. Bei allen anderen Patienten sind mit einer autologen Blutstammzelltransplantation keine befriedigenden Ergebnisse zu erwarten, sodass eine allogene Blutstammzelltransplantation zu empfehlen ist. Wie neue Ergebnisse der DSHNHL (Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome) zeigen, kann mit einer allogenen Blutstammzelltransplantation bei 40% bis 60% der Patienten mit DLBCL langfristig eine Remission erreicht werden [6]. Eine randomisierte Studie zum Vergleich der allogenen und autologen Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit DLBCL befindet sich derzeit in Planung (**Abbildung 1**).

Obwohl keine Ergebnisse randomisierter Studien vorliegen, ist anzunehmen, dass auch bei anderen Lymphomentitäten die Ergebnisse der HDT/ASCT nicht mehr so positiv ausfallen wie vor der Einführung von Rituximab. Deshalb ist generell eine Zunahme allogener und ein Rückgang autologer Blutstammzelltransplantationen bei Patienten mit rezidivierten Lymphomen zu erwarten.

Erhaltungstherapie

Mit der Verfügbarkeit monoklonaler Antikörper konnte auch das alte, aber nicht immer erfolgreiche Konzept der Erhaltungstherapie verbessert werden. Ergebnisse randomisierter Studien belegen sowohl bei Patienten mit follikulären Lymphomen als auch bei Patienten mit Mantelzell-Lymphomen den Nutzen einer zweijährigen Erhaltungstherapie nach Remissionsinduktion [7]. Bei Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen scheint eine Erhaltungstherapie hingegen nicht erfolgreich zu sein.

Ein weiterer interessanter Therapieansatz ist die präemptive Gabe von Rituximab, mit der Patienten mit Mantelzell-Lymphomen und minimaler Resterkrankung (MRD) wieder MRD-negativ werden können. Inwieweit dieses Konzept auch bei Patienten mit anderen B-Zell-Lymphom-Subtypen erfolgreich sein kann, bleibt abzuwarten.

Lymphomtherapie ohne klassische Zytostatika

Eine Monotherapie mit Rituximab oder anderen Antikörpern scheint derzeit nur bei älteren und gebrechlichen Lymphompatienten eine geeignete Behandlung zu sein. Bei allen anderen Patienten ist eine Rituximab-Monotherapie nicht ausreichend wirksam.

Inwieweit der alleinige Einsatz von Rituximab bei Patienten mit bisher nicht behandlungspflichtigen follikulären Lymphomen und anderen langsam wachsenden B-Zell-Lymphomen sinnvoll ist, wird derzeit intensiv diskutiert.

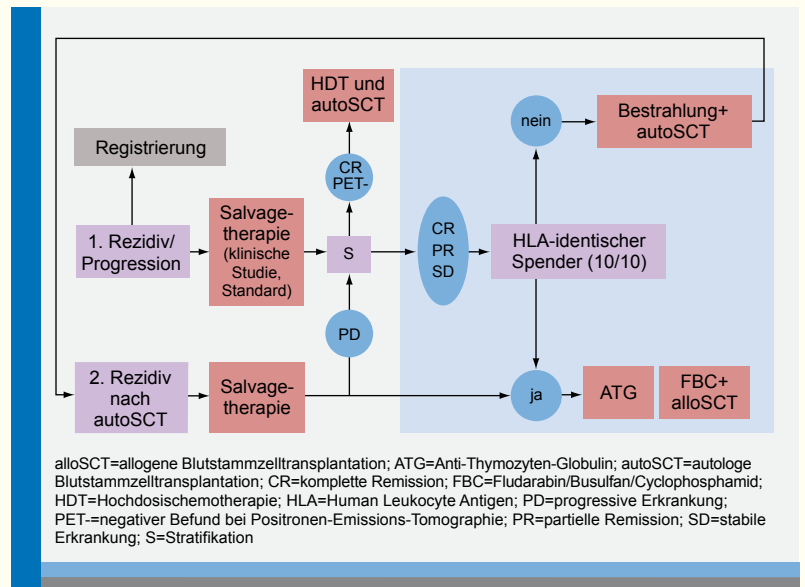


Abbildung 1 ▶ Design der geplanten Studie ASTRAL

Fazit

Insgesamt hat die Gabe monoklonaler Antikörper und speziell von Rituximab zumeist in Kombination mit einer klassischen Chemotherapie die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen in allen Krankheitsstadien und klinischen Situationen entscheidend verbessert. Neue und möglicherweise wirksamere Antikörper gegen das CD20-Antigen oder andere Zielstrukturen auf malignen B-Zellen werden die Therapiemöglichkeiten in Zukunft weiter verbessern. Die intensive Erforschung der Mechanismen der Lymphomentstehung lässt erwarten, dass zusätzlich zu den bereits vorhandenen monoklonalen Antikörpern bald weitere Substanzen verfügbar sein werden, die allein oder in Kombination mit Rituximab und ähnlichen Antikörpern eine individuellere und somit erfolgreichere Behandlung ohne Notwendigkeit einer klassischen Chemotherapie ermöglichen. Damit rückt das Ziel der Heilung aller Lymphompatienten mithilfe einer verträglichen Behandlung immer näher. ■

Literatur

- [1] Schmitz N et al. (2011) J Clin Oncol 29 (Suppl): #8002
- [2] Le Gouill S et al. (2011) J Clin Oncol 29 (Suppl): #8003
- [3] Stiff PJ et al. (2011) J Clin Oncol 29 (Suppl): #8001
- [4] Vitolo U et al. (2011) Ann Oncol 22 (Suppl 4): #072
- [5] Gisselbrecht C et al. (2010) J Clin Oncol 28: 4184–4190
- [6] Glass B et al. (2011) Ann Oncol 22 (Suppl 4): #040
- [7] Salles G et al. (2011) Lancet 377: 42–51

Supportivtherapie

Prof. Dr. Hartmut Link, Medizinische Klinik I, Westfalz-Klinikum GmbH, Kaiserslautern

Die Supportivtherapie bei Patienten mit malignen Erkrankungen wirkt unterstützend zur Tumortherapie und optimiert diese, indem sie krankheits- und therapiebedingte Nebenwirkungen sowie Komplikationen verhindert und reduziert. So soll die Lebensqualität der Patienten erhalten bzw. verbessert und die Wahrscheinlichkeit für eine Heilung erhöht bzw. der Therapieerfolg verbessert werden. In den vergangenen zehn Jahren konnten in diesem Bereich deutliche Fortschritte zum Wohl der Patienten erreicht werden.

Einige Behandlungen bei Tumorpatienten sind nur mit einer adäquaten Supportivtherapie möglich. In diesem essenziellen Bereich der Onkologie wurden in den vergangenen zehn Jahren bedeutende Fortschritte erreicht.

Therapie bei ossären Komplikationen

Bei Patienten mit Tumorerkrankungen können Knochen Zielort von Metastasen sowie Ursprung der Erkrankung sein und durch die Therapie geschädigt werden. Osteolysen, die durch Metastasen bedingt sind oder bei Patienten mit multiplem Myelom auftreten, entstehen durch eine verstärkte Aktivierung der Osteoklasten. Diese können direkt mit Bisphosphonaten und indirekt durch die Blockade des Botenstoffs Rank-Ligand mittels Denosumab gehemmt werden (**Tabelle 1**). Wie die Daten aus der Klinik zeigen, haben betroffene Patienten eindeutige Vorteile von einer entsprechenden knochenspezifischen Therapie [1, 2].

Antiemetische Prophylaxe

Mit der Einführung des ersten 5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptor-Antagonisten Ondansetron Ende der 1980er Jahre wurde die Prophylaxe von Nausea und Emesis entscheidend verbessert und die neue Präparateklasse der Setrone definiert. Das neueste verfügbare Setron ist Palonosetron, das als intravenös zu applizierendes Präparat deutlich

stärker und länger wirksam ist als die älteren Präparate dieser Substanzklasse [3].

Nausea und Emesis werden auch durch die Freisetzung der Substanz P ausgelöst, die den NK-1 (Neurokinin-1)-Rezeptor in der Chemorezeptor-Triggerzone der Medulla oblongata stimuliert. Durch die Hemmung des NK-1-Rezeptors wurde ein neues zusätzliches Wirkprinzip in die antiemetische Supportivtherapie eingeführt.

Bei moderat emetogener und hochemetogener Chemotherapie kann die antiemetische Prophylaxe durch den Einsatz des NK-1-Rezeptor-Antagonisten Aprepitant deutlich verbessert werden. Aprepitant kann oral mehrtägig als Ergänzung zur Therapie mit Dexamethason und Setronen oder intravenös (als Prodrug) einmalig vor der Chemotherapie appliziert werden [4]. Die Kombination von Aprepitant mit Dexamethason und einem Setron ist inzwischen Standard der antiemetischen Prophylaxe bei Patienten, die eine hochemetogene Chemotherapie erhalten.

Behandlung und Prophylaxe der Hyperurikämie

Die medikamentöse Tumortherapie kann über einen massiven Zellerfall (Tumorlyse-Syndrom) zur Hyperurikämie und durch eine Auskristallisierung der Harnsäure in den Nierentubuli zu einem akuten Nierenversagen führen. Zur Behandlung und Prophylaxe der akuten Hyperurikämie wird das rekombinante Uratoxidase-Enzym Rasburicase eingesetzt. Rasburicase katalysiert den enzymatischen Abbau der Harnsäure zum besser wasserlöslichen Allantoin und fördert damit die renale Ausscheidung. Durch eine Therapie mit Rasburicase kann ein akutes Nierenversagen bei massivem Zellerfall und bei Patienten mit Tumorlyse-Syndrom effektiver als mit einer Allopurinol-Behandlung verhindert werden [8].

Therapie bei Anämie

Die Anämie bei Tumorpatienten ist zusätzlich zu einem relativen Erythropoetin-Mangel durch die Produktion des Akut-Phase-Proteins Hepcidin charakterisiert.

Substanz	Wirkstoff/-mechanismus	Anwendung
Aprepitant	NK-1-Rezeptor-Antagonist/ Hemmung der Bindung von NK-1-Rezeptor und Substanz P	zusätzliche antiemetische Prophylaxe bei hochemetogener Chemotherapie [4]
Denosumab	Rank-Ligand-Inhibitor/ Osteoklastenhemmung	bei Osteolysen und Knochenmetastasen [1, 2]
Erythropoetin, Darbepoetin	Erythropoetin/ Stimulation der Erythropoese	bei Anämie mit Hämoglobin-Werten zwischen 8g/dl und 11g/dl nach Chemotherapie [5, 6]
Eisen(III)Komplexe, intravenös	Ausgleich des Eisenmangels	bei Anämie mit funktionellem Eisenmangel [5]
Filgrastim, Lenograstim, Pegfilgrastim	G-CSF/ Stimulation der Granulopoese	Prophylaxe der febrilen Neutropenie nach Chemotherapie [7]
Rasburicase	Uratoxidase/ Katalyse des Harnsäureabbaus	Prophylaxe und Therapie der Hyperurikämie bei hohem Risiko für ein Tumorlyse- Syndrom [8]

G-CSF=Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, NK-1=Neurokinin-1

Tabelle 1 ▶ Beispiele von Substanzen in der Supportivtherapie

Dadurch wird die enterale Eisenresorption blockiert und die Eisenfreisetzung aus dem Speicher des retikuloendothelialen Systems verhindert. So entsteht ein funktioneller Eisenmangel mit physiologischen bis erhöhten Ferritin-Werten, erniedrigter Transferrin-Sättigung und einer Zunahme der hypochromen Erythrozyten oder Abnahme des Hämoglobin-Gehalts der Retikulozyten. Als Therapie bei Patienten mit funktionellem Eisenmangel ist die intravenöse Gabe eines Eisen(III)-Komplexes zu empfehlen.

Der relative Mangel an Erythropoetin nach einer Chemotherapie kann durch die Behandlung mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen (ESA) kompensiert werden [5, 6]. Die Indikation für eine Behandlung mit ESA besteht bei Anämiebeschwerden und Hämoglobin-Werten zwischen 8g/dl und 11g/dl. Das Risiko für eine Tumorprogression ist bei Einsatz von ESA nach einer Chemotherapie nicht erhöht. Die Wirksamkeit der ESA-Therapie kann bei Patienten mit gleichzeitig vorliegendem funktionellem Eisenmangel durch eine zusätzliche intravenöse Eisen-therapie verbessert werden [5].

Prophylaxe der febrilen Neutropenie

Derzeit empfehlen die großen Fachgesellschaften (American Society of Clinical Oncology, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, European Organisation for Research and Treatment of Cancer und National Comprehensive Cancer Network) G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) primär bei

einem Risiko für eine febrile Neutropenie (FN) von $\geq 20\%$ einzusetzen [z.B. 7]. Diese Empfehlungen basieren auf Ergebnissen randomisierter, kontrollierter Studien, die zeigen, dass Patienten mit einem FN-Risiko von $\geq 20\%$ deutlich von einer G-CSF-Gabe profitieren. Der leitlinienkonforme Einsatz von G-CSF wurde damit für mehr Patienten zugänglich, da frühere Leitlinienfassungen die primäre Prophylaxe erst ab einem Gesamtrisiko für eine FN von 40% vorsahen. Zudem wird in den Leitlinien bei Chemotherapien mit moderatem FN-Risiko (10% bis 20%) empfohlen vor jedem Therapiezyklus das individuelle FN-Gesamtrisiko zu beurteilen und patienten- bzw. tumorbezogene Risikofaktoren zu berücksichtigen. ■

Literatur

- [1] Fizazi K et al. (2011) Lancet 377: 813–822
- [2] Henry DH et al. (2011) J Clin Oncol 29: 1125–1132
- [3] Saito M et al. (2009) Lancet Oncol 10: 115–124
- [4] Grunberg S et al. (2011) J Clin Oncol 29: 1495–1501
- [5] Rizzo JD et al. (2010) J Clin Oncol 28: 4996–5010
- [6] Aapro MS, Link H (2008) Oncologist 13 (Suppl 3): 33–36
- [7] Aapro MS et al. (2011) Eur J Cancer 47: 8–32
- [8] Howard SC et al. (2011) N Engl J Med 364: 1844–1854

Standards und neue Substanzen beim multiplen Myelom

PD Dr. Christian Straka, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Schön Klinik Starnberger See, Berg

Die Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (HDT/ASCT) hatte bereits zur Jahrtausendwende bei Patienten mit multiplen Myelom einen hohen Stellenwert und war breit etabliert. Durch diese Behandlung können sowohl die Rate der kompletten Remissionen als auch das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patienten verbessert werden. Mit der Tandem-Transplantation wurden weitere geringere Verbesserungen der Therapieergebnisse möglich. Melphalan in einer Dosierung von 140mg/m² (bei älteren Patienten) oder 200mg/m² ist weiterhin Standard der Hochdosischemotherapie.

Im Jahr 1999 konnte der therapeutische Nutzen von Thalidomid bei Patienten mit multiplen Myelom nachgewiesen werden [1]. In der darauffolgenden Zeit wurde die Therapie durch den Einsatz verschiedener neuer Substanzen geprägt. So setzte sich ein neuartiger Wirkmechanismus in der Behandlung der Myelompatienten durch: die Proteasomen-Hemmung mittels Bortezomib. Dieses Therapieprinzip erwies sich als sehr vorteilhaft für die Patienten. Die neueste bereits breit etablierte Substanz ist das synthetische Thalidomid-Analog Lenalidomid, dessen Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu dem von Thalidomid optimiert werden konnte.

Der Verlauf der klinischen Prüfung und des Einsatzes der verschiedenen neuen Substanzen war sehr ähnlich, lediglich zeitlich versetzt ab dem Zeitpunkt der Verfügbarkeit. Alle Substanzen wurden zunächst in der Rezidivtherapie und anschließend in Kombination mit oralem Melphalan und Prednison (MP) in der Primärtherapie geprüft. In der Rezidivtherapie konnten zuerst deutliche Vorteile von Bortezomib und in weiteren Studien von Lenalidomid im Vergleich zu Dexamethason beobachtet werden [2, 3].

Thalidomid

Thalidomid war aufgrund der früheren Verfügbarkeit die erste Substanz, mit der umfangreiche Studien-

ergebnisse zur Kombination mit oralem Melphalan und einem Steroid (Melphalan/Prednison/Thalidomid) in der Primärtherapie erhalten wurden. Den Ergebnissen zufolge führt diese Kombination im Vergleich zu MP allein zu einer Erhöhung der Ansprechraten und einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens [4]. Die Studienergebnisse zum Gesamtüberleben sind allerdings nicht einheitlich und ein positiver Überlebenseffekt ist demnach begrenzt.

Bortezomib

Der zusätzliche Einsatz von Bortezomib ist der alleinigen Gabe von MP hinsichtlich der Remissionsraten, des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens überlegen [5]. Bei Myelompatienten, die für eine HDT/ASCT nicht geeignet sind, gilt die Kombination aus Bortezomib mit MP als neuer Standard und wird in Deutschland breit eingesetzt. Jedoch ist das Auftreten von Polyneuropathien, die die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen können, eine häufige Nebenwirkung dieser Behandlung. Möglichkeiten, die Nebenwirkungsrate zu reduzieren, sind die einmal wöchentliche anstatt der zweimal wöchentlichen Gabe sowie neuerdings die subkutane Applikation von Bortezomib. Soweit dies bisher beurteilt werden kann, scheinen diese Modifikationen zu keinen größeren, klinisch relevanten Verlusten der Therapiewirkung zu führen.

Lenalidomid

Die Effektivität der Kombination von Lenalidomid mit MP kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden. Eine hohe Wirkung der Therapie scheint mit der Weiterführung von Lenalidomid nach Abschluss der Gabe von MP verbunden zu sein. Die Hämatotoxizität ist allerdings hoch. Lenalidomid verursacht im Gegensatz zu Thalidomid und Bortezomib keine Polyneuropathien. Das Risiko für thromboembolische Ereignisse ist jedoch unter Lenalidomid ebenso wie unter Thalidomid erhöht.

Substanz	Wirkmechanismus	klinische Studien
Carfilzomib	Proteasomen-Hemmung	Phase-I- und -II-Studien zur Monotherapie: Wirksamkeit bei Bortezomib-Vorbehandlung; Phase-III-Studie bei Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason
Pomalidomid	Immunmodulation	Phase-I-, -II- und -III-Studien bei Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom in Kombination mit Dexamethason
Panobinostat	Histondeacetylase-Hemmung	Phase-I-, -II- und -III-Studien bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplen Myelom in Kombination mit Bortezomib und teilweise Dexamethason
Elotuzumab	Antikörper gegen CS1; Aktivierung der Killerzellen	Phase-I-, -II- und -III-Studien bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplen Myelom in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason

Tabelle 1 Beispiele neuer Substanzen in der Therapie bei Patienten mit multiplen Myelom

Wie in einer Studie der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) gezeigt werden konnte, kann eine niedrigdosierte Dexamethason-Gabe in Verbindung mit Lenalidomid Vorteile für die Patienten haben [6]. Derzeit wird die Kombination von Lenalidomid und niedrigdosiertem Dexamethason in prospektiv randomisierten Studien untersucht und könnte sich als eine weitere Standardtherapie etablieren.

Kombination mit Blutstammzelltransplantation

Mittlerweile belegen immer mehr Erfahrungen, dass die Mehrzahl der Myelompatienten am meisten von einer Kombination der neuen Substanzen mit einer HDT/ASCT profitiert. Dies scheint auch auf ältere Myelompatienten bis zu einem Alter von 70 Jahren und bei gutem Allgemeinzustand auch bei >70-jährigen Patienten mit multiplen Myelom zuzutreffen, vor allem wenn die Melphalan-Dosis altersadaptiert reduziert wird [7]. Eine Bortezomib-haltige Induktionstherapie, die zu einem schnellen Ansprechen führt und auch bei Vorliegen chromosomaler Anomalien, die mit einem hohen Progressionsrisiko assoziiert sind, dazu beiträgt, das Behandlungsergebnis zu verbessern, ist heutzutage als Therapiestandard bei diesen Myelompatienten zu betrachten. Die Kombination von Bortezomib mit Thalidomid und Dexamethason als Konsolidierungstherapie nach autologer Blutstammzelltransplantation verbessert die Remissionstiefe und kann zu molekularen Remissionen führen [8].

Von besonderem Interesse ist momentan die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid, mit der in großen multizentrischen Studien das progressionsfreie Überleben der Myelompatienten verbessert werden konnte [z.B. 9]. Der Überlebensvorteil kann allerdings aufgrund der nicht abschließend zu beurteilenden

Häufigkeit von Sekundärneoplasien noch nicht sicher bewertet werden.

Ausblick

Zurzeit werden weitere neue Substanzen entwickelt und befinden sich in unterschiedlichen Phasen der klinischen Prüfung (**Tabelle 1**). Exemplarisch sind Carfilzomib und Pomalidomid als Nachfolger der bereits verfügbaren Substanzen Bortezomib und Lenalidomid zu nennen sowie Substanzen mit neuen Wirkmechanismen, wie beispielsweise der Histondeacetylase-Hemmung. Darüber hinaus befindet sich derzeit mit Elotuzumab ein Antikörper gegen Myelomzellen in der klinischen Prüfung. ■

Literatur

- [1] Singhal S et al. (1999) N Engl J Med 341: 1565–1571
- [2] Richardson PG et al. (2005) N Engl J Med 352: 2487–2498
- [3] Dimopoulos M et al. (2007) N Engl J Med 357: 2123–2132
- [4] Facon T et al. (2007) Lancet 370: 1209–1218
- [5] San Miguel JF et al. (2008) N Engl J Med 359: 906–917
- [6] Rajkumar SV et al. (2010) Lancet Oncol 11: 29–37
- [7] Palumbo A et al. (2010) J Clin Oncol 28: 800–807
- [8] Cavo M et al. (2010) Lancet 376: 2075–2085
- [9] McCarthy PL et al. (2010) Blood 116: #37

Mobilisierung der Blutstammzellen

Prof. Dr. Nadežda Basara, Medizinische Klinik I, Malteser Krankenhaus St. Franziskus-Hospital, Flensburg

Durch die Einbeziehung der autologen und allogenen Transplantation von Blutstammzellen nach vorangegangener myeloablativer Chemotherapie in das therapeutische Management hämatologischer und einiger onkologischer Neoplasien kann die Prognose der Patienten mit diesen Erkrankungen zum Teil verbessert werden. Mittlerweile werden die benötigten Progenitorzellen nicht mehr direkt dem Knochenmark, sondern mittels Leukapherese dem peripheren Blut entnommen.

Risikofaktor	Strategie zur Stammzellmobilisierung
niedrige Anzahl der Thrombozyten und CD34 ⁺ -Zellen	Regime zur Förderung der HSZ-Proliferation (z.B. mit Stammzellfaktor, Cyclophosphamid)
niedriger TNF- α -Level	Regime, die Makrophagen-abhängige Signalwege umgehen (z.B. mit Plerixafor)
hohes Alter	<ul style="list-style-type: none"> – Regime zur Förderung der HSZ-Proliferation (z.B. mit Stammzellfaktor, Cyclophosphamid) – risikoadaptierte Plerixafor-Gabe um das Ansprechen auf G-CSF zu erhöhen – kontinuierliche Bisphosphonat-Gabe während PTH-Gewinnung bei experimentellen Modellen
Grunderkrankung	Knochenmark vor HSZ-Gewinnung von Tumorzellen befreien
vorherige extensive Radiotherapie unter Einbeziehung des roten Knochenmarks	<ul style="list-style-type: none"> – sofern möglich Absammlung der HSZ vor extensiver Radiotherapie – risikoadaptierte Plerixafor-Gabe – Regime zur Förderung der HSZ-Proliferation (z.B. mit Stammzellfaktor, Cyclophosphamid)
vorherige Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> – Melphalan – Fludarabin – intensive Chemotherapie (z.B. Hyper-CVAD) 	<ul style="list-style-type: none"> – Melphalan-Gabe erst nach autologer HSZ-Gewinnung – HSZ-Gewinnung frühzeitig, nach <4 Zyklen mit Fludarabin – Therapie mit Stammzellfaktor oder präventiv risikoadaptiert mit Plerixafor bei mit Fludarabin und stark vorbehandelten Patienten
vorherige Lenalidomid-Therapie	<ul style="list-style-type: none"> – HSZ-Gewinnung frühzeitig, nach <4 Zyklen – zeitweise Unterbrechung der Lenalidomid-Therapie während HSZ-Gewinnung
<small>CVAD=Cyclophosphamid/Vincristin/Adriamycin/Dexamethason; G-CSF=Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HSZ=hämatopoetische Stammzellen; PTH=Parathyroidhormon; TNF-α=Tumor-Nekrose-Faktor-α</small>	

Tabelle 1 ▶ Risikofaktoren und Strategien für die Mobilisierung der Blutstammzellen (modifiziert nach [10])

Die Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen wurde erstmals im Jahr 1976 bei Patienten mit soliden Tumoren (vor allem Ovarialkarzinomen) nach myelosuppressiver Chemotherapie und 1977 bei gesunden Probanden nach der Applikation von Endotoxin beschrieben [1, 2]. Die Arbeitsgruppe von Professor Metcalf konnte 1988 die Wirkung von G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) bei der Blutstammzellmobilisierung bei Patienten mit Tumorerkrankungen zeigen [3]. Die erste Transplantation von mit G-CSF mobilisierten peripheren Blutstammzellen (PBSZ) erfolgte im Jahr 1992 [4]. Heutzutage werden weltweit bei nahezu allen autologen und ungefähr drei Viertel der allogenen Transplantationen PBSZ verwendet [5].

Die Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen wird nach Chemotherapie mit nachfolgender G-CSF-Applikation oder durch alleinige G-CSF-Stimulation erreicht. Europäische Arbeitsgruppen favorisieren die kombinierte Gabe, insbesondere aufgrund des Anti-Tumor-Effekts der zuvor applizierten Chemotherapie, während im angloamerikanischen Raum Blutstammzellen auch mit G-CSF allein mobilisiert werden [6].

Bei gesunden Spendern wird G-CSF in einer Dosis von 5µg/kg KG bis 10µg/kg KG (pro Tag) eingesetzt. Durch eine Dosiserhöhung der Wachstumsfaktoren (2x8µg/kg KG oder 2x12µg/kg KG täglich) kann die Ausbeute der CD34⁺-Zellen gesteigert werden [7]. Zudem ist es durch die Verwendung großlumiger Zugänge bei der Apherese möglich, auch mit niedrigeren G-CSF-Dosen ausreichende PBSZ-Mengen zu erhalten. Ergebnissen mehrerer prospektiv randomisierter Studien zufolge soll glykosylierter G-CSF (Lenograstim) die Stammzellen effektiver als nicht-glykosylierter G-CSF (Filgrastim) mobilisieren [8, 9].

Obwohl mit G-CSF-basierten Regimen zumeist ausreichend PBSZ für die Transplantation erhalten werden, wird bei 5% bis 30% der gesunden Spender bzw. der Patienten ein Mobilisierungsversagen beobachtet (Leukozyten <10.000/µl und CD34⁺-Zellen <20/µl). Risikofaktoren für ein Versagen der Mobilisierungsregime sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

Die zielgerichtete Rückkehr der Blutstammzellen in das Knochenmark nach erfolgter intravenöser Transfusion des Transplantats wird als Homing bezeichnet. Stammzellmobilisierung und -homing sind

multifaktorielle Prozesse, an denen Adhäsionsmoleküle, parakrine Zytokine, die extrazelluläre Matrix des Knochenmarks und chemotaktische Faktoren beteiligt sind. Zunehmende Kenntnisse über die Mechanismen könnten eine Verbesserung der klinischen Anwendung ermöglichen, z.B. durch eine optimierte Mobilisierung der hämatopoetischen Stammzellen bei den Spendern und ein effektiveres Homing nach der Transplantation. Wie bereits 2008 berichtet, exprimieren die humanen Blutstammzellen den Chemokinrezeptor CXCR4 (C-X-C Chemokine Receptor Type 4), dessen Ligand SDF-1 α (Stromal Cell-Derived-Factor-1 α) von Stromazellen im Knochenmark sezerniert wird [11]. Die hämatopoetischen Stammzellen folgen diesem Signal ins Knochenmark, wo sie durch SDF-1 α weitgehend immobilisiert werden. Die Unterbrechung der Bindung zwischen CXCR4 und SDF-1 α führt wiederum zur Mobilisierung der Blutstammzellen. Für einen Inhibitor des CXCR4 (AMD3100/Plerixafor) konnte bereits in Phase-III-Studien bei der Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen eine mit G-CSF synergistische Wirkung nachgewiesen werden. Dies ermöglicht eine schnellere Durchführung der Apherese und eine Blutstammzellmobilisierung bei Patienten, bei denen diese mit G-CSF allein nicht ausreichend war. In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie von DiPersio et al. bewirkte Plerixafor mit G-CSF bei 298 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) eine signifikant effektivere Mobilisierung der CD34 $^{+}$ -Zellen als Placebo mit G-CSF: Der

primäre Endpunkt ($\geq 5 \times 10^6$ CD34 $^{+}$ -Zellen/kg KG) wurde bei 59% der Patienten der Plerixafor-Gruppe und 20% der Patienten der Placebo-Gruppe erreicht ($p < 0,001$) [12]. Unter G-CSF plus Plerixafor wurden bei 87% und unter G-CSF plus Placebo bei 47% der Patienten $\geq 2 \times 10^6$ CD34 $^{+}$ -Zellen/kg KG mit ≤ 4 Apheresen erhalten ($p < 0,0001$). In einer weiteren Untersuchung konnten bei 40% der Patienten mit NHL bzw. multiplem Myelom sowie vorangegangener unzureichender Mobilisierung der Blutstammzellen nach der Gabe von Plerixafor und G-CSF ausreichend Blutstammzellen gewonnen werden ($> 2 \times 10^6$ CD34 $^{+}$ -Zellen/kg KG) [13]. 96% der Patienten konnten erfolgreich transplantiert werden. Diese Ergebnisse führten im Jahr 2010 zur Zulassung von Plerixafor in der europäischen Union in Kombination mit G-CSF.

Die Wirkung der Inhibition der CXCR4/SDF-1 α -Bindung wird mittels neuer CXCR4-Antagonisten weiter erforscht, wie z.B. mit POL6326 und BTK140 in einer Phase-I-Studie bei Patienten mit multiplem Myelom. Darüber hinaus werden Natalizumab und andere $\alpha 4$ -Integrin-Hemmer bei Patienten mit Plerixafor-Versagen untersucht. Somit können durch Erkenntnisse über den Mechanismus der Blutstammzellmobilisierung neue Strategien für Patienten entwickelt werden, für die bislang eine erfolgreiche Transplantation nicht wahrscheinlich war. ■

Literatur

- [1] Richman CM et al. (1976) *Blood* 47: 1031–1039
- [2] Cline MJ, Golde DW (1977) *Exp Hematol* 5: 186–190
- [3] Dührsen U et al. (1988) *Blood* 72: 2074–2081
- [4] Sheridan WP et al. (1992) *Lancet* 339: 640–644
- [5] Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation 2010; www.cibmtr.org
- [6] Goldschmidt H et al. (1996) *Bone Marrow Transplant* 17: 691–697
- [7] Basara N et al. (2000) *Bone Marrow Transplant* 25: 371–376
- [8] Höglund M et al. (1997) *Eur J Haematol* 59: 177–183
- [9] Fischer JC et al. (2005) *Br J Haematol* 130: 740–746
- [10] To LB et al. (2011) *Blood* 118: 4530–4540
- [11] Basara N (2008) *Onkologisch* 1: 12–13
- [12] DiPersio JF et al. (2009) *J Clin Oncol* 27: 4767–4773
- [13] Stiff P et al. (2009) *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 249–256

EDITORIAL BOARD

- Basara, Nadežda**,
Medizinische Klinik I, Malteser Krankenhaus
St. Franziskus-Hospital, Flensburg
- Ehninger, Gerhard**,
Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden
- Ho, Anthony D.**,
Medizinische Klinik und Poliklinik V,
Universitätsklinikum Heidelberg
- Link, Hartmut**,
Medizinische Klinik I,
Westfal-Klinikum GmbH, Kaiserslautern
- Schmitz, Norbert**,
Abteilung Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation,
Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg
- Schuler, Martin**,
Innere Klinik (Tumorforschung),
Westdeutsches Tumorzentrum
Universitätsklinikum Essen
- Straka, Christian**,
Abteilung Hämatologie und Onkologie,
Schön Klinik Starnberger See, Berg

IMPRESSUM

Onkologisch 1/2012

Herausgeber:

Chugai Pharma Marketing Ltd.,
Frankfurt am Main

Springer Medizin
Springer-Verlag GmbH
Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg
Springer ist Teil der Fachverlagsgruppe
Springer Science+Business Media.

Corporate Publishing:

Ulrike Hafner (Leitung),
Dr. Katharina Finis (verantwortlich),
Dr. Friederike Holthausen, Sabine Jost,
Sonja Kauffmann, Dr. Claudia Krekeler,
Inge Kunzenbacher, Dr. Christine Leist,
Melanie Leshel, Dr. Sabine Lohrengel,
Dr. Annemarie Musch, Dr. Monika Prinoth,
Ingo Schröder, Dr. Petra Stawinski,
Dr. Carin Szostekki, François Werner,
Teresa Windelen

© Springer-Verlag GmbH 2012

Grafische Konzeption & Design:

Künkel+Lopka Medienentwicklung

Layout: buske-grafik, Heidelberg

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

Titelbild: © Gschmeissner | SPL | Agentur Focus
Foto Inhalt: © Gschmeissner | SPL | Agentur Focus

online: www.chugaiapharma.de
www.onkodin.de

ISSN print: 1865-5769

ISSN web: 1865-5815

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.