

Indolente Lymphome

Aktuelle und neue Therapieoptionen

Die Behandlung der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome wurde mit der Rituximab-basierten Immunchemotherapie revolutioniert, das Gesamtüberleben wurde damit signifikant verlängert. Seit Kurzem sind neue, sehr vielversprechende Substanzen mit anderen Angriffspunkten entwickelt worden, welche die Therapien nachhaltig verändern werden. Dieser Artikel soll Aspekte des aktuellen Managements beleuchten und einen Ausblick auf diese neuen Entwicklungen geben.

ANDREAS HIMMELMANN

SZO 2014; 3: 13-16.



Andreas
Himmelmann

Der Begriff indolente Non-Hodgkin-Lymphome (iNHL) wird häufig verwendet, um das klinische Verhalten einer Gruppe von Lymphomen zu beschreiben, das sich wie folgt charakterisieren lässt (1):

- ▲ Die Patienten präsentieren sich häufig mit einer asymptomatischen Lymphadenopathie, die im Verlauf langsam progredient ist.
- ▲ Histologisch gehören diese Lymphome zu den reifen B-Zell-Neoplasien.
- ▲ Eine Therapie ist initial sehr wirksam, aber in der Regel nicht kurativ.
- ▲ Das Ansprechen auf weitere Therapielinien bleibt meist gut, die Remissionsdauer wird aber im Verlauf immer kürzer.

Die iNHL machen zirka 30% der Neuerkrankungen an Lymphomen aus, wobei das folliculäre Lymphom (FL) mit 25% (der Neuerkrankungen) mit Abstand am häufigsten ist. Die anderen histologisch definierten Lymphomentitäten, die zu den iNHL gerechnet werden, sind

- ▲ das Marginalzonen-Lymphom (MZL, nodale und splenische Form)
- ▲ das kleinzellige lymphozytische Lymphom (SLL) und
- ▲ das lymphoplasmazytische Lymphom (LPL).

Letzteres wird auch als Morbus Waldenström bezeichnet, wenn es von einer Paraproteinämie vom Typ IgM begleitet wird. Diese Lymphomformen machen jeweils zirka 2 bis 3% der Neuerkrankungen aus. Das extranodale Marginalzonen-Lymphom (auch als MALT-Lymphom bezeichnet) wird seiner speziellen biologischen Eigenschaften wegen hier nicht besprochen. Diese selteneren Formen der iNHL werden heute meist in Studien zusammen mit den folliculären Lymphomen behandelt. So befanden sich unter den 514 Patienten der StiL-Studie 13% mit einem MZL, 8% mit einem LPL und 4% mit einem SLL (2). Durch diese Studien ergeben sich Anhaltspunkte dafür, wie diese seltenen Tumorentitäten wirksam behandelt werden können.

Das Gesamtüberleben der Patienten mit einem iNHL in einem fortgeschrittenen Stadium betrug 8 bis 10 Jahre, nach Auftreten des ersten Rezidivs noch 4 bis 5 Jahre. Die Einführung einer Rituximab-basierten Immunchemotherapie hat die Therapie der iNHL wesentlich verbessert und sowohl die Ansprechraten erhöht als auch das Gesamtüberleben signifikant verlängert. Dennoch erleiden viele Patienten auch nach Jahren eine Progression; neue Substanzen sind in dieser Situation dringend notwendig. Dieser Artikel soll einige Aspekte des aktuellen Managements der iNHL beleuchten und einen Ausblick auf neue Therapien geben.

ABSTRACT

New drugs in indolent lymphomas

The term indolent-non Hodgkin's lymphomas (iNHL) comprises several subtypes of lymphomas with a common clinical behaviour characterized by slow growth and good response to therapy. However, therapy is usually not curative and relapses, even after many years, occur. At present, symptomatic patients are treated with rituximab-based immunochemotherapy which has been shown to improve overall survival. The article summarizes the recent development of a number of exciting new drugs that are beginning to challenge this therapeutic standard. A chemotherapy-free future of iNHL treatment may be on the horizon.

Keywords: non Hodgkin's lymphoma, antibody therapy, kinase inhibitors

Diagnose und Staging

Häufig präsentieren sich die Patienten mit vergrößerten peripheren Lymphknoten, die nicht selten seit längerer Zeit vorhanden sind. Zusätzlich können die Patienten auch B-Symptome oder Zytopenien, als Folge eines Knochenmarkbefalls oder einer Splenomegalie, aufweisen. Die Diagnose muss anhand einer Lymphknotenbiopsie gestellt werden, eine alleinige Feinnadelpunktion eines Lymphknotens ist nicht

Tabelle 1:

Neue Medikamente zur Therapie der iNHL

Medikamentenklasse	Beispiel	Zielstruktur
Antikörper	Ofatumumab	CD20
Modifizierter Antikörper	Obinutuzumab	CD20
Proteasominhibitor	Bortezomib	Proteasom
Kinaseinhibitor	Idelalisib	PI3-Kinase
Kinaseinhibitor	Ibrutinib	Bruton-Tyrosinkinase
Immunmodulator	Lenalidomid	Immunsystem, Angiogenese

ausreichend. Das anschliessende Staging ist sehr wichtig, um die ersten Therapieentscheide fällen zu können. Das Staging sollte eine Computertomografie von Hals, Thorax und Abdomen und eine Knochenmarkpunktion umfassen (3), da ein Knochenmarkbefall bei den iNHL häufig ist (z.B. 50% bei FL; bis zu 100% beim splenischen Marginalzonen-Lymphom). Falls dieses initiale Staging ein limitiertes Stadium anzeigt, sollte die Diagnostik durch eine PET-CT ergänzt werden, um ein Frühstadium mit einer sensitiveren Methode zu bestätigen. Das trifft allerdings nicht für das SLL zu, da hier die Sensitivität der PET-CT zu gering ist. Ein limitiertes (und damit einer potenziell kurativen, lokalen Radiotherapie zugängliches) Stadium findet sich allerdings nur bei einer Minderheit der Patienten (ca. 15–20%).

Aktuelle therapeutische Strategien

Bei den meisten Patienten wird die Diagnose eines iNHL in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt, dabei sind die Patienten aber bis auf eine Lymphadenopathie asymptomatisch. Es stellt sich dann die Frage, ob die Krankheit bereits in einem asymptomatischen Stadium behandelt werden oder lediglich kontrolliert werden soll (watchful waiting). Ob eine frühzeitige Therapie den Verlauf der Krankheit günstig beeinflussen kann, ist Gegenstand der Forschung. Ist ein Patient hingegen symptomatisch oder zeigt Anzeichen einer raschen Progredienz, ist eine Therapie – bestehend aus dem Antikörper Rituximab (MabThera®), alleine oder in Kombination mit einer Chemotherapie (Immunchemotherapie) – indiziert. Verschiedene chemotherapeutische Substanzen lassen sich mit Rituximab kombinieren. Aufgrund der bereits erwähnten Studie der StiL wird für die iNHL meist die Kombination aus Rituximab und Bendamustin (Ribomustin®) bevorzugt (2). In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass diese Kombination einer Therapie, bestehend aus Rituximab und dem Standardchemotherapie regime CHOP, in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Nebenwirkungen überlegen ist.

In den letzten Jahren wurden verschiedene Strategien zur Konsolidierung einer Remission nach initialer Immunchemotherapie getestet. Hierbei hat sich vor

allem eine Erhaltungstherapie mit Rituximab durchgesetzt. Zum Beispiel wurde in der PRIMA-Studie gezeigt, dass eine Erhaltungstherapie mit Rituximab über 2 Jahre das PFS signifikant verlängern kann (4). Für die anderen konsolidierenden Therapieoptionen wie die Hochdosisstherapie mit autologer Stammzelltransplantation oder die Radioimmuntherapie gibt es momentan keine einheitlichen Empfehlungen.

Neue Medikamente

Wie erwähnt, erleidet die Mehrheit der Patienten mehrere Rezidive und kann im weiteren Verlauf eine Chemotherapieresistenz oder eine Resistenz gegen Rituximab entwickeln. In den letzten Jahren wurde eine Reihe neuer Medikamente entwickelt, die im Folgenden genauer vorgestellt werden sollen. Die Liste dieser Medikamente ist nicht vollständig, es werden nur Substanzen erwähnt, deren klinische Entwicklung weit fortgeschritten ist, diese sind in *Tabelle 1* zusammengefasst.

Neue monoklonale Antikörper

Basierend auf dem Erfolg des anti-CD20-Antikörpers Rituximab sind in den letzten Jahren verschiedene monoklonale Antikörper (teils gegen CD20, teils gegen andere Antigene) entwickelt worden. Darunter befindet sich der anti-CD20-Antikörper Ofatumumab (Arzerra®), ein vollständig humaner anti-CD20-Antikörper. Er bindet an ein anderes Epitop von CD20 und soll dadurch eine grössere Komplement-vermittelte Zytotoxizität erreichen. Die Ansprechrate als Monosubstanz bei Patienten mit Rituximab-resistenten Lymphomen war jedoch relativ gering, sodass der Antikörper nun vor allem in Kombination mit einer Chemotherapie weiterentwickelt wird (*Tabelle 2*). Obinutuzumab (Gazyvaro®) ist ein monoklonaler Antikörper gegen CD20, der sich durch eine Wirkungsverstärkung mittels Modifikation von Zuckern (sogenannte Glykosylierung) auszeichnet. Dieser Antikörper zeigt eine vielversprechende Aktivität sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit einer Chemotherapie (*Tabelle 2*).

Aufgrund dieser Ergebnisse laufen inzwischen Phase-III-Studien, die diese neuen Behandlungen gegen die bisherige Standardtherapie untersuchen. Die Entwicklung von Antikörpern gegen andere Zielstrukturen auf den B-Lymphozyten (z.B. gegen CD22 oder CD80) ist hingegen noch nicht so weit fortgeschritten.

Medikamente gegen das Tumor-Microenvironment

Lenalidomid (Revlimid®) ist eine Weiterentwicklung von Thalidomid mit einem bislang noch nicht vollständig verstandenen Wirkungsmechanismus. Eine Hauptwirkung scheint in der Modulation und der Stimulation des Immunsystems gegen maligne Zell-

Tabelle 2:

Zusammenfassung der wichtigsten klinischen Studien* mit neuen Medikamenten zur Behandlung von iNHL

Studie (Referenz)	Patientenzahl gesamt/nach Histologie	Patientenpopulation	Therapie	ORR (CRR) in %
Czuczman et al. (5)	116/116 FL	Rituximab-refraktär	Ofatumumab 500 mg vs. 1000 mg	13 (0) 10 (0)
Salles et al. (6)	40/34 FL	rezidiert/refraktär	Obinutuzumab 1600/800 mg 400/400 mg	55 (9) 17 (0)
Witzig et al. (7)	43/22 FL, 18 SLL, 3 MZL	rezidiert/refraktär	Lenalidomid 25 mg/d	23 (7)
Gopal et al. (8)	125/ 72 FL, 28 SLL, 15 MZL, 10 LPL	rezidiert/refraktär	Idelalisib 150 mg x 2/d	57 (6)
Czuczman et al. (9)	59/ 59 FL	unbehandelt	Ofatumumab 500 mg vs. 1000 mg + CHOP	90 (24) 100 (32)
Radford et al. (10)	56/56 FL	rezidiert/refraktär	Obinutuzumab + CHOP + FC	96 (39) 93 (50)
Tusciano et al. (11)	27/21 FL, 3 MZL, 2 SLL, 1 LPL	rezidiert/refraktär	Lenalidomid 20 mg/d Rituximab 375 mg/q2	74 (44)

*nur als Full-Paper-publizierte Studien
FL = folliculäres Lymphom, MZL = Marginalzonen-Lymphom, SLL = kleinzelliges lymphozytisches Lymphom, LPL = lymphoplasmazytisches Lymphom

klone zu bestehen, was bei den indolenten Lymphomen von besonderer Bedeutung sein könnte. Lenalidomid zeigt als Monosubstanz und insbesondere in Kombination mit Rituximab eine sehr gute Wirksamkeit (Tabelle 2). Darüber hinaus ist diese Kombination (auch als R² bezeichnet) bei unbehandelten Patienten sehr wirksam und wird daher ebenfalls in einer Phase-III-Studie gegen eine Standardtherapie getestet (RELEVANCE-Studie).

Kinaseinhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalweges

Eine völlig neue Klasse von Medikamenten in der Therapie der iNHL stellen die Kinaseinhibitoren von Schlüsselmolekülen des B-Zell-Rezeptor-Signalweges dar. Mit grosser Wahrscheinlichkeit werden diese Substanzen die Therapie der iNHL und der CLL nachhaltig verändern. Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass Wachstumssignale, die über den B-Zell-Rezeptor und andere Rezeptoren vermittelt werden, für das Überleben von B-Zellen essenziell sind und bei malignen B-Zellen permanent aktiviert sind. Das hat zur Entwicklung von kleinen Molekülen geführt, die diese Signalwege inhibieren (Abbildung).

Am weitesten entwickelt ist dabei ein Inhibitor der PI3-Kinase, Idelalisib, welcher nicht nur im Signalweg des B-Zell-Rezeptors, sondern auch in demjenigen anderer Rezeptoren eine wichtige Rolle spielt. Eine

kürzlich im «New England Journal of Medicine» veröffentlichte Studie zeigte eine Ansprechrate bei stark vorbehandelten Patienten von 57% (Tabelle 2). Damit dürfte es sich um eine der wirksamsten Substanzen

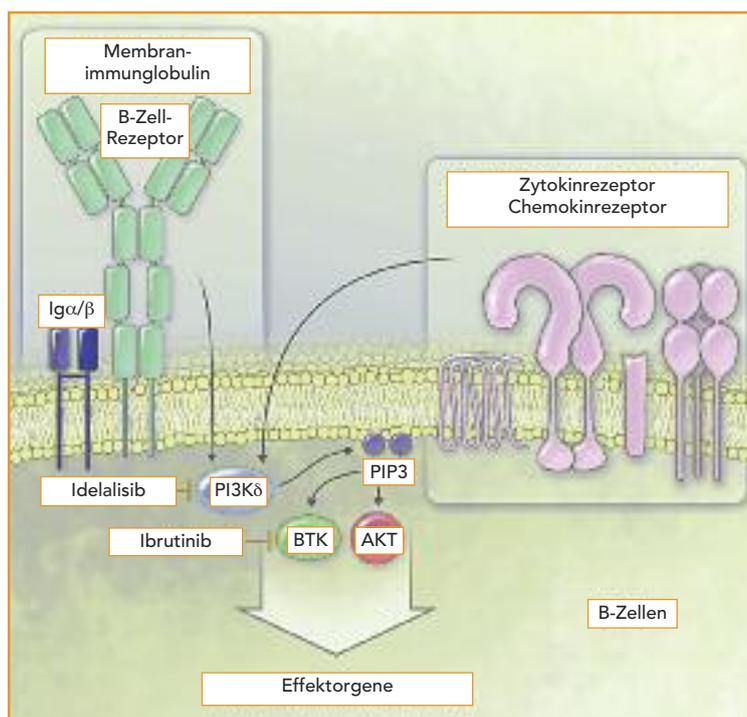


Abbildung: Wirkungsweise von Idelalisib und Ibrutinib bei indolenten B-Zell-Non-Hodgkin Lymphomen. (adaptiert nach [12]).

bei diesem Patientenkollektiv handeln. Ein weiterer Vorteil ist die orale Einnahme und die Möglichkeit einer Dauertherapie ohne kumulative Toxizität. Aktuell wird Idelalisib in Kombination mit Rituximab und Bendamustin gegen eine Standardtherapie bei iNHL in Phase-III-Studien untersucht.

Eine weiteres wichtiges Molekül im BCR-Signalweg ist die Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Dieses Molekül ist bei einer angeborenen Immundefizienz mit Antikörpermangelsyndrom durch Mutationen inaktiviert, was die Bedeutung in der B-Zell-Entwicklung unterstreicht. Die Blockade von BTK durch den Inhibitor Ibrutinib zeigt ebenfalls vielversprechende Aktivität bei iNHL, insbesondere bei Patienten mit einem Morbus Waldenström oder einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL).

Ausblick

In den letzten Jahren wurden einige vielversprechende Substanzen zur Therapie der iNHL entwickelt. Der optimale Einsatz dieser Substanzen muss in den kommenden Jahren durch weitere Studien definiert werden. Besonders Erfolg versprechend erscheinen dabei Kombinationstherapien aus Substanzen mit unterschiedlicher Wirkungsweise und Toxizität. Insbesondere könnten Substanzen, die oral und über eine längere Zeit gegeben werden können (Lenalidomid, Kinaseinhibitoren), die Therapie der iNHL wesentlich verändern. Ob diese Therapien die iNHL in eine chronische Krankheit mit quasi normaler Lebenserwartung verwandeln, wird sich zeigen. Zwar gibt es erste Berichte über Resistenzen gegen die Kinaseinhibitoren (12), insgesamt besteht aber viel Grund zu Optimismus: Teilweise wird schon von einer «chemotherapiefreien Zukunft» gesprochen. Man darf gespannt sein. ▲

PD Dr. med. Andreas Himmelmann

Internistisch/Hämatologische Praxis Luzern

Klinik St. Anna

6006 Luzern

E-Mail: andreas.himmelmann@hin.ch

Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Quellen:

1. Lunning MA, Vose JM.: Management of indolent lymphoma: where are we now and where are we going? *Blood Rev* 2012; 26(6): 279–88.
2. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al.: Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381(9873): 1203–10.

Merkmale

- ▲ **Zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (iNHL)** gehören verschiedene histologisch definierte Lymphomtypen mit einem charakteristischen klinischen Verlauf.
- ▲ **Das folliculäre Lymphom** ist mit Abstand die häufigste Form, die selteneren Formen werden zunehmend ebenfalls in klinischen Studien untersucht.
- ▲ **Bei Diagnosestellung** benötigen nicht alle Patienten eine sofortige Therapie. Bei asymptomatischen Patienten ist ein «watchful waiting» immer noch eine valable Option.
- ▲ **Da es sich um unheilbare Krankheiten handelt**, ist der Erhaltung einer bestmöglichen Lebensqualität besondere Beachtung zu schenken.
- ▲ **Die aktuelle Standardtherapie** symptomatischer Patienten ist eine Immun-Chemotherapie.
- ▲ **Dieser Standard wird durch verschiedene, sehr wirksame Medikamente** (neue anti-CD20-Antikörper, Kinaseinhibitoren, Immunmodulatoren) zunehmend infrage gestellt. Die Resultate einer Vielzahl von Phase-III-Studien werden mit grosser Spannung erwartet.

3. Hitz F, Ketterer N, Lohri A, et al.: Diagnosis and treatment of follicular lymphoma. *Swiss Med Wkly* 2011; 141 (doi: 10.4414/smw.2011.13247).
4. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al.: Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9759): 42–51.
5. Czuczman MS, Fayad L, Delwail V, et al.: Ofatumumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma: results from a multicenter study. *Blood* 2012; 119(16): 3698–704.
6. Salles GA, Morschhauser F, Solal-Céligny P, et al.: Obinutuzumab monotherapy in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol* 2013; 31(23): 2920–26.
7. Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al.: Lenalidomid oral monotherapy produces durable responses in relapsed and refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(32): 5404–09.
8. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al.: PI3K inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370(11): 1008–18.
9. Czuczman MS, Hess G, Gadeberg OV, et al.: Chemoimmunotherapy with ofatumumab in combination with CHOP in previously untreated follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 157(4): 438–45.
10. Radford J, Davies A, Cartron G, et al.: Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study. *Blood* 2013; 122(7): 1137–43.
11. Tuscano JM, Dutia M, Chee K, et al.: Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014; 165(3): 375–81.
12. Woyach JA, Furman RR, Liu TM, et al.: Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med* 2014; 370(24): 2286–94.