

Maligne Lymphome

Bendamustin: Eckpfeiler der Lymphom-Therapie in Klinik und Praxis

Basel, 2. Oktober 2011 – Die therapeutischen Optionen zur Behandlung niedrig maligner Lymphome sind in den letzten Jahren deutlich erweitert worden. Hierzu hat Bendamustin entscheidend beigetragen. Die Substanz überzeugt durch die gute Kombination aus Wirksamkeit und Verträglichkeit. Dies belegen neue Studienergebnisse bei indolenten Lymphomen (iNHL), chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und Multiplem Myelom (MM). Bei einem Symposium anlässlich der Jahrestagung der deutschsprachigen Fachgesellschaften für Hämatologie und Onkologie (DGHO) wurde deutlich, dass Bendamustin daher nicht nur in den Leitlinien verankert ist, sondern in der hämato-onkologischen Therapie niedrig maligner Lymphome in Deutschland fest etabliert ist. Denn aktuelle Daten des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien zeigen, dass Bendamustin sowohl in der First-line Therapie als auch im Rezidiv von allen zur Verfügung stehenden Substanzen die am häufigsten eingesetzte Substanz bei indolentem NHL und der CLL ist.

Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämie in der westlichen Welt mit einem jährlichen Neuauftreten von 3 - 4 pro 100.000 Einwohner. Sie unterscheidet sich von den übrigen Non-Hodgkin-Lymphomen durch eine regelmäßige Ausbreitung der entarteten B-Lymphozyten im Blut. Die Diagnose erfolgt bei meist zunächst noch asymptomatischen Patienten aufgrund erhöhter Leukozytenzahlen im Blut und durch Nachweis eines charakteristischen Oberflächenmarkerprofils. Vorwiegend ist die CLL eine Erkrankung des höheren Alters: Das mediane Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt zwischen 65 und 70 Jahren. „Damit besteht ein relevantes Risiko an schweren Begleiterkrankungen“, betonte Professor Dr. Wolfgang Knauf, Frankfurt. Laut der CLL8-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) wird heute die Kombination aus Chemotherapie bestehend aus Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) plus Immun-Therapie mit Rituximab (FC-R) als Standard für die Behandlung der CLL bei fitten Patienten betrachtet¹. Obwohl diese Studie ein signifikant erhöhtes progressionsfreies Überleben sowie ein signifikant reduziertes Todesfallrisiko aufweist, kommt es jedoch auch zu einem signifikant erhöhten Risiko an hämatologischen Toxizitäten, insbesondere Neutropenien.

Ist B-R auch eine Alternative zu FC-R bei fitten Patienten?

„Der derzeit gültige Therapiealgorithmus der DCLLSG beschränkt daher den Einsatz von FCR trotz der Effektivität auf fitte Patienten“, berichtete Knauf. Doch es gibt auch Alternativen, denn im CLL10-Protokoll wird im Head to head-Vergleich geprüft, ob durch die Kombination von Bendamustin und Rituximab (B-R) eine vergleichbare Effektivität wie unter FC-R bei verminderter Toxizität erreichbar ist. Diese wichtige Phase-III-Studie basiert auf den positiven Erfahrungen aus dem CLL2M-Protokoll. In dieser Phase-II-Studie wurde die Kombination B-R bei fitten CLL-Patienten in der Erstlinie eingesetzt². Die Ansprechrates betrug 88 %, das mediane ereignisfreie Überleben war zum Zeitpunkt der letzten, noch nicht endgültigen Veröffentlichung nach 21 Monaten noch nicht erreicht. Damit wurde eine vergleichbare Effektivität wie unter FC-R erzielt. Erfreulicherweise war die Rate an Neutropenien unter B-R im Vergleich zu FC-R niedriger. Die finalen Ergebnisse der CLL10-Studie werden laut Knauf in 2013 erwartet: „Ich als Ko-Autor der DGHO-Leitlinie gehe davon aus, dass wir diese dann entsprechend anpassen müssen.“

Bendamustin-basierte Therapien sind für die Mehrzahl der CLL Patienten geeignet

Wie ist nun bei den weniger fitten Patienten vorzugehen, die die überwiegende Mehrzahl der CLL-Patienten repräsentieren? Dabei stellt sich zuerst die Frage, wie die Fitness überhaupt definiert und beurteilt wird. Es gibt Messinstrumente wie die Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) oder den Charlson Komorbiditätsindex (CCI), anhand derer die Fitness beurteilt werden kann. Diese sind jedoch komplex und werden in der Praxis außerhalb von Studien oft nicht eingesetzt. „Dies ist eine andauernde Diskussion, letztendlich liegt die Therapieentscheidung im Ermessen des Arztes und verlangt medizinisches Fingerspitzengefühl“, führte Knauf aus. Jedenfalls sei es wichtig, sich heutzutage hinsichtlich des Alters nicht mehr am kalendarischen, sondern am biologischen Alter zu orientieren. Bei der Patientenpopulation mit einem eingeschränkten Gesundheitszustand hält Knauf Bendamustin für eine gute Behandlungsoption. Er verweist in diesem Zusammenhang auf die von ihm geleitete europäische Multicenter-Studie, in der Bendamustin randomisiert gegen Chlorambucil bei 319 CLL-Patienten im Binet-Stadium B bzw. C verglichen wurde³.

Die Gesamtremissionsrate unterschied sich mit 68 % im Bendamustin-Arm und 31 % im Chlorambucil-Arm signifikant ($p < 0,0001$). Das Knochenmark-histologisch verifizierte komplette Ansprechen betrug unter Bendamustin 31 %, unter Chlorambucil dagegen nur 2 %. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression belegte ebenfalls die überlegene Wirksamkeit von Bendamustin (21,6 Monate vs. 8,3 Monate, $p < 0,0001$). Demzufolge bietet Bendamustin bei fortgeschrittener CLL eine deutlich bessere Effektivität als Chlorambucil

bei gleichzeitig akzeptablem Toxizitätsprofil. Die Ergebnisse der Studien der DCLLSG finden nachhaltig ihren Niederschlag in den Leitlinien der DGHO⁴. Bendamustin in Kombination mit Rituximab (B-R) wird in den aktuellen Leitlinien der DGHO bei aktiver Hämolyse sowie für Patienten mit Niereninsuffizienz als Alternative zu FC-R empfohlen.

Register dokumentiert: Bei der Therapie der CLL werden am häufigsten Bendamustin-basierte Therapien eingesetzt

So wichtig Daten aus Studien auch sind, in der Regel können sie jedoch nicht die reelle Situation im Behandlungsalltag abbilden. Um den Behandlungsalltag zu dokumentieren, wurde das Tumorregister „Lymphatische Neoplasien“ gestartet. Dieses Register soll Patientendaten, wie z.B. Alter, Komorbiditäten und Therapiegewohnheiten erfassen und so Auskunft zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlungen in der Praxis geben. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auch auf die Abbildung der Therapiesequenzen gelegt. Seit Beginn im Mai 2009 wurden rund 2.500 Patienten mit niedrig malignen Lymphomen in 101 onkologischen Schwerpunktpraxen und Ambulanzen dokumentiert. 25,4 % dieser Patienten haben eine CLL, und die Verteilung der Patienten auf die Einzelentitäten ist laut Knauf als repräsentativ einzuschätzen. Das mediane Alter bei Aufnahme in das Register lag bei knapp 70 Jahren. Zur Bestimmung von Komorbiditäten wurde der Charlson Komorbiditätsindex (CCI) eingesetzt. Er zeichnet sich durch eine sehr gute Reliabilität und eine hervorragende Korrelation mit Mortalität und progressionsfreiem Überleben aus.

Die meisten der dokumentierten Patienten weisen bereits Komorbiditäten auf. Auswertungen zum Therapieverhalten zeigen, dass rund ein Drittel und damit die meisten Patienten in der Erstlinie (n=379) B-R erhalten haben. In der Zweitlinie wird das B-R-Schema noch häufiger eingesetzt: Über die Hälfte aller erfassten Patienten erhielten B-R und weitere 10 % Bendamustin als Monotherapie.

„Die niedergelassenen Hämato-Onkologen bescheinigen damit, dass B-R ganz klar die Therapieoption der ersten Wahl in der Erst- und Zweitlinie ist“, berichtete Knauf. Dieser Spitzenplatz von Bendamustin-haltigen Schemata setzt sich in den weiteren Linien fort. „Dies ist ein starker Hinweis darauf – das kann ich aus eigenen Erfahrungen bestätigen –, dass die wiederholte Anwendung von Bendamustin praktikabel und effektiv ist“, erläuterte der Experte. 26,7 % der erfassten Patienten im Register sind über 75 Jahre alt. Die Zahlen demonstrieren, dass auch bei diesen älteren Patienten Bendamustin-haltige Schemata häufig angewandt werden, FC-haltige Therapien finden bei dieser Population kaum Anwendung.

Die Erfahrungen in der Praxis hinsichtlich Effektivität von B-R bestätigen die Studiendaten bei der CLL: So erwiesen sich B-R und FC-R im Rahmen des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien als gleich effektiv. Die Ansprechraten liegen bei über 90 % in der Erstlinientherapie. „Das Tumorregister bildet repräsentativ die derzeitige Behandlungsrealität ab. Die beteiligten Ärzte handeln entsprechend den Leitlinien, reflektieren aber auch den wachsenden Wissenszuwachs insbesondere zu Bendamustin“, resümierte Knauf.

Patientenbeispiele bestätigen Stellenwert von Bendamustin

Die Effizienz und Alltagstauglichkeit des B-R-Schemas in der täglichen Klinik-Routine verdeutlichte Dr. med. Barbara Eichhorst anhand von zwei Kasuistiken aus der Universitätsklinik Köln: Bei einem 68-jährigen Patienten mit diffusen Bauchbeschwerden wurde nach Aufnahme in das Krankenhaus nach ausführlicher Diagnostik eine CLL im Stadium Binet C diagnostiziert. Daraufhin wurde der Patient in die CLL10-Studie aufgenommen und mit 6 Zyklen B-R behandelt, die wie geplant verabreicht wurden. Das Abschluss-Staging belegte eine komplette Remission, wobei keine minimale residuelle Resterkrankung (MRD) nachweisbar war. „Der Patient hat in der kürzlich erfolgten Nachuntersuchung eine weiter anhaltende Remission gezeigt. Insgesamt ist dies ein sehr effektiver und komplikationsloser Verlauf“, sagte Eichhorst.

Wie häufig Komorbiditäten die Behandlung einschränken, zeigt der Fall eines 69-jährigen Patienten mit einer CLL/Binet C. Dieser Patient wies nach einer zerebralen Blutung eine Hemiparese auf und hatte außerdem eine ausgeprägte chronische Niereninsuffizienz. „In Anbetracht dieser vorliegenden Einschränkungen musste insbesondere auf die Verträglichkeit des Therapieregimes Wert gelegt werden“, sagte Eichhorst. Der Patient erhielt daraufhin nach einer 5-tägigen Cyclophosphamid-Vortherapie zur Verringerung der Tumormasse B-R plus einen initialen Steroidstoß. Trotz infektiöser Komplikationen war es bei diesem Patienten möglich, eine stabile partielle Remission zu erreichen. Seitdem befindet sich der Betroffene in einem guten Allgemeinzustand.

Diese guten Erfahrungen aus der Kölner Klinik konnte Dr. med. Jeroen Goede vom Inselspital in Zürich bestätigen. „Patienten mit einer CLL haben oft ein hohes Alter und entsprechende Begleiterkrankungen. Die tägliche Praxis verlangt dann nach einer adäquaten Therapie, die der Patient auch akzeptiert“, führte der Hämatologe aus. Bei einem 75-jährigen CLL-Patienten mit schwerer koronarer Erkrankung wurde nach erfolglosem Therapieversuch mit Chlorambucil ebenfalls B-R eingesetzt. Nach nur zwei Behandlungszyklen hatte sich der Patient so gut erholt, dass er keine weitere Behandlung mehr wollte. „Dieses Behandlungsschema führte dazu, dass der Patient seit fast drei Jahren asymptomatisch ist und weiterhin ein erfülltes, altersentsprechendes Leben führen kann“, kommentierte Goede den Behandlungserfolg. Diese von den Experten vorgestellten Fallbeispiele zeigen, dass Bendamustin plus Rituximab wegen der günstigen Relation aus Wirksamkeit und Verträglichkeit einen Eckpfeiler der modernen CLL-Therapie darstellt.

B-R bei indolenten Lymphomen Standard

Prof. Dr. med. Johannes Drach, Wien, ging darauf ein, dass Bendamustin bei verschiedenen indolenten Lymphomen äußerst erfolgreich eingesetzt wird. So erwies sich das B-R-Schema in einer randomisierten multizentrischen Phase-III-Studie der Studiengruppe indolente Lymphome (StiL) bei Patienten mit unvorbehandelten folliculären, indolenten und Mantelzell-Lymphomen als signifikant wirksamer als das konventionelle CHOP-R⁵. Darüber hinaus war B-R auch noch besser verträglich.

Die Patienten im B-R-Arm lebten im Median 20,1 Monate länger progressionsfrei als die Patienten, die CHOP-R erhalten hatten, und die Zeit bis zur nächsten Behandlung war unter B-R ebenfalls signifikant länger. „Diese Studie belegt, dass sich am Bendamustin künftige Therapiestrategien messen lassen müssen“, äußerte Drach. In Deutschland ist B-R auch das am häufigsten eingesetzte First-line Therapieschema bei den indolenten Non-Hodgkin Lymphomen, wie Daten des bereits erwähnten Lymphomregisters zeigen.

Entscheidende Vorteile von Bendamustin bei nierenbelasteten Patienten mit MM

Neben dem breiten Einsatz bei den indolenten Lymphomen findet die Substanz auch beim multiplen Myelom (MM) aufgrund ihres günstigen Nutzen-Risikoprofils zunehmende Beachtung. „Die Mehrzahl der Patienten mit einem MM ist über 65 Jahre alt, ein Drittel ist bei Diagnosestellung sogar älter als 75 Jahre“. Demzufolge, so Drach, muss der Nutzen der Therapie zwischen Effektivität und Toxizität genau abgewogen werden. Stammzelltransplantationen sind bei diesem Patientenkollektiv eher die Ausnahme. Für den Großteil der Patienten bleibt aufgrund ihres Alters und vorliegender Komorbiditäten eine konventionelle Chemotherapie das Mittel der Wahl.

Eine multizentrische Studie mit 131 unvorbehandelten MM-Patienten belegt, dass Bendamustin plus Prednisolon (BP) eine gut verträgliche Alternative zu Melphalan plus Prednisolon (MP) ist⁶. Die Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) war unter BP mit 14 Monaten signifikant länger als unter MP mit 10 Monaten ($p < 0,02$). Eine ganze Reihe von Studien, die beim International Myeloma Workshop 2011 vorgestellt wurden, bestätigen, dass die Datenlage und die Erfahrungen mit Bendamustin beim MM ständig zunehmen. So gibt es positive Ergebnisse bei rezidierten Patienten, und diese Untersuchungen belegen ebenfalls, dass Bendamustin ein vielversprechender Kombinationspartner für Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid ist.

Ganz wesentlich ist, dass Bendamustin nur zu einem Fünftel über die Nieren ausgeschieden wird und deswegen auch bei Betroffenen mit eingeschränkter Nierenfunktion verwendet werden kann. „Dies ist im klinischen Alltag bei unseren vielen alten, nierenbelasteten MM-Patienten ein entscheidender Vorteil“, betonte Drach. So zeigte eine Untersuchung von Schey et al.⁷, dass es beim Einsatz von Bendamustin sogar zu einer Besserung der Nierenfunktion kam. Drach geht davon aus, dass Bendamustin durch die sich schnell verbreiternde Datenlage mit der Substanz beim MM einen festen Platz im Therapiekonzept erhalten wird.

Bettina Reich, Hamburg

Referenzen:

- 1 Hallek M et al. Lancet 2010; 376:1164-74
- 2 Fischer K et al. Blood 2009 114: Abstract 205
- 3 Knauf WU et al. J Clin Oncol 2009; 27 (26): 4378-4384
- 4 www.dgho.de/onkopedia
- 5 Rummel MJ et al. Blood 2009; 114(22): ASH Annual Meeting Abstract 405, oral presentation
- 6 Pönisch W et al. J Cancer Res Clin Oncol 2006; 132(4): 205-212
- 7 Schey et al, IMW 2011, P-285

Quelle:

Satelliten-Symposium „Die Eckpfeiler der Therapie niedrig maligner Lymphome“ am 2. Oktober 2011 anlässlich der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie vom 30. September. bis 4. Oktober 2011 in Basel, unterstützt durch Mundipharma, Limburg.

+++ ONKOLOGIE-TELEGRAMM +++