



Highlights vom ASH 2016

Interview mit Prof. Dr. med. Markus G. Manz, UniversitätsSpital Zürich



? Herr Prof. Manz, welches waren für Sie die Highlights am diesjährigen ASH in Ihrem Fachgebiet?

Die Hämatologie ist ein sehr breites Fachgebiet mit traditionell starker Grundlagen- und Translatationaler Forschung. Im Bereich der Blutstammzellbiologie und im Bereich der Hämophilie gab es Erstaunliches zu hören: Z.B. dass Blutstammzellen ihre Mitochondrien an Knochenmarkgewebezellen abgeben, um ihre metabolische Homöostase zu regulieren oder dass durch adenoviralen Gentransfer in die Leber Hämophilie B ohne Immunsuppression behandelt werden kann.

In der Hämato-Onkologie, also bei der Thematik dieses Journals, waren dieses Jahr wieder multiple interessante Fortschritte zu verzeichnen, über einen einzelnen herausragenden, unerwarteten Durchbruch wurde jedoch meines Erachtens nicht berichtet. D. h. es gab wieder viele kleinere Studien, auch mit neuen Substanzen, bei denen präliminäre Daten vielversprechend erscheinen, die aber noch in grösseren Studien getestet werden müssen.

Speziell erwähnenswert erscheinen mir folgende im Presidential Symposium und in der Late Breaking Abstract Session vorgestellten Studien:

- In der sogenannten GALLIUM-Studie wurde bei vorher unbehandeltem Follikulärem oder Marginalzonen-Lymphom die Gabe von Obinutuzumab vs Rituximab zu Chemotherapie und anschliessender Erhaltung über 2 Jahre getestet. In dieser grossen Studie mit 1202 Patienten fand sich ein verlängertes progressionsfreies Überleben in der Obinutuzumab-Gruppe (34% Risikoreduktion) bei etwas erhöhter Nebenwirkungsrate. Die Autoren schliessen daraus, dass der Antikörper Obinutuzumab in diesem Setting die Standard-Ergänzung zur Chemotherapie werden könnte. Wir müssen die etwas andere Dosierung und die fehlenden Langzeitdaten im Vergleich zu Rituximab in Betracht ziehen, aber ich kann mir schon vorstellen, dass in Zukunft optimierte Antikörper die «Erstgenerations-Antikörper» langsam ersetzen werden.
- Der StaMINA-Trial untersuchte bei Multiplem Myelom, welche Therapie nach Therapieintensivierung und autologer HSCT bei Erstlinienbehandlung neben Lenalidomid-Erhaltung sinnvoll sein kann. Die Ergebnisse zeigten bei gesamthaft über 750 Patienten keinen Vorteil für eine Konsolidierung mit RVD oder einer weiteren Therapieintensivierung mit autologer HSCT bezüglich PFS und OS. Dies muss im Kontext der immer effizienter werdenden Folgetherapien weiter untersucht werden.
- In einer Studie bei Patienten mit refraktärem Diffus-Grosszelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) wurden Sicherheit und Wirksamkeit von CAR-T-Zellen getestet. In dieser sogenannten ZUMA-1 multicenter Phase-2-Studie wurden nach Chemotherapie-Konditionierung LBA-6 Kte-C19 (anti-CD19 CAR-T-cells) in der präsentierten Kohorte I mit DLBCL eingesetzt. Von 51 berichteten Patienten erreichten 76% ein Ansprechen, davon 47% eine CR, was ein gutes Ergebnis im Vergleich zu historischen Kontrollen ist. Das Ansprechen war mit der Höhe der CAR-T-Zell Zahlen im Rezipienten verbunden und die

Therapie war in 22 teilnehmenden Zentren gut durchführbar. Solche Studien schaffen neben dem möglichen direkten Nutzen für die Patienten auch die Voraussetzung für die anspruchsvolle Logistik der Therapieform.

- Auch beim sehr spezialisierten Thema chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) gab es sehr Interessantes zu berichten: In einer Single-Arm Studie wurde die Anwendung von Ibrutinib, d.h. einem BTK Inhibitor, bei Steroid-refraktärer GvHD mit guten Ergebnissen getestet. Die Ansprechrate lag bei 67% und es konnten Steroide eingespart werden, ein sehr wichtiges Ziel bei dieser Patientenpopulation. Aus meiner Sicht ein interessanter Ansatz, der nun neben den JAK-Inhibitoren auch die BTK-Inhibitoren bei dieser iatrogenen Erkrankung in den Fokus rückt.

? In wieweit haben die neuen Checkpoint-Inhibitoren bereits Eingang in die Therapie der malignen Lymphome gefunden?

Bei vielen Lymphom-Entitäten befinden sich die sogenannten Checkpoint-Inhibitoren in der klinischen Versuchsphase. Bei einer Lymphom-Entität, dem Hodgkin Lymphom, haben sie in der Rezidivsituation bereits in die Therapie Einzug gehalten. Hier besteht eine sehr spezielle Situation; zum einen ist beim Hodgkin Lymphom häufig eine hohe Infiltration von T-Zellen zu verzeichnen, zum anderen exprimieren die Hodgkin Zellen häufig aufgrund einer genetischen Veränderung Liganden für die entsprechenden «Checkpoint-Rezeptoren» auf den T Zellen. Hier besteht eine gute Rationale für die Therapie, die dann auch eine sehr hohe Effizienz zeigt (eine hochrelevante Studie wurde dazu im NEJM veröffentlicht). Ich bin sehr zuversichtlich, dass wir auch bei anderen NHL-Entitäten Erfolge sehen werden. Ebenfalls interessant ist, dass der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der Rezidiv-Situation bei Leukämien nach allogener Blutstammzelltransplantation effektiv sein kann. Hier wird durch den Einsatz eine Graft-versus-Leukämie-Reaktion (mit dem Risiko der GvHD) provoziert, d.h. wir haben neue Methoden der Immun-Modulation zur Verfügung.

? Halten Sie es bei der derzeitigen Datenlage für vertretbar, bei gutem Ansprechen die Therapie mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren bei der CML zu beenden?

Zunächst einmal ist es phantastisch, dass Patienten mit CML entsprechend der Schwedischen Daten, die 2016 im JCO publiziert wurden, mit dem breiten Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren keine verkürzte Lebenserwartung mehr haben. Ein Erfolg, der bei Beginn meiner Karriere vor ca. 20 Jahren kaum vorstellbar war. Nun stellt sich die Frage nach Heilung. In der Tat zeigen uns nun etliche Studien, z. T. mit schon längerem Follow-up, dass ca. die Hälfte der Patienten die zuvor eine lange tiefe Remission unter TKI hatten und bei denen dann ein Stopp

der Therapie erfolgte bisher kein molekulares Rezidiv bekamen und dass die andere Hälfte mit molekularem Rezidiv auch wieder auf eine Therapie ansprechen. Das ist sehr ermutigend. Aktuell laufen weitere Studien, bei denen das Absetzen unter kontrollierten Bedingungen getestet wird (z. B. die aktuelle CML Studie der Dt. Studiengruppe). Wir müssen meines Erachtens hier noch mehr aus den laufenden Studien lernen. Bei lange anhaltender Remission und guter Verträglichkeit der Therapie ist es daher aus meiner Sicht derzeit noch nicht zu empfehlen, diese abzusetzen.

? Wie lässt sich das Problem der Resistenzentwicklung bei den innovativen Medikamenten in den Griff bekommen?

Hier sprechen Sie ein fundamentales Problem der Therapien an, die nicht zur kompletten Elimination der Tumor-Erkrankung führen. Krebszellen teilen sich und sind, wahrscheinlich mehr als andere sich teilende Körperzellen, genetisch instabil. Die Zellen, welche Mechanismen haben oder entwickeln, um einer gegebenen Therapie zu entkommen, d.h. die resistent sind, werden nicht eliminiert und wachsen damit unter Therapie weiter und bilden den Rezidivtumor. Das ist das Prinzip der Evolution im Zeitraffer, ganz ähnlich wie wir es von den Antibiotikaresistenzen kennen. Bei Therapien, die kontinuierlich gegeben werden müssen und die nicht zur Tumorelimination, sondern «nur» zur Tumorkontrolle führen, ist dieses Problem wohl besonders gross. Ziel der Therapie muss es daher eigentlich sein, an multiplen Stellen gezielt durch Kombinationstherapien anzusetzen und die Tumorzellen komplett zu eliminieren. Im Idealfall sollten die Zielstrukturen essentiell für das Tu-

morüberleben sein und zusätzlich nicht im Normalgewebe vorkommen, so dass die Nebenwirkung möglichst gering ist. Ich denke, dass hier noch grosse Fortschritte kommen, das Grundproblem der möglichen Resistenzentwicklung kann aber nicht grundsätzlich eliminiert werden.

? Welches Zukunftspotential haben die CAR-T-cells?

Wir sehen jetzt die ersten grossen Erfolge aber auch substanziale Nebenwirkungen. Ich denke, dass es mit weiterem Design an den Zellen möglich sein wird, dass diese zum einen nicht jedes Mal individuell für jeden Patienten hergestellt werden müssen und diese zum anderen nach Bedarf an- und abgestellt werden können. Wenn das gelingt (und dafür gibt es erste Ansätze), ist das Zukunftspotential gegeben, dass diese neue Therapiemodalität breit eingesetzt werden kann.

? In welchen Bereichen besteht Ihrer Meinung nach noch grosser Forschungsbedarf?

Überall dort, wo die Pathophysiologie der Erkrankungen noch nicht ausreichend verstanden ist und überall dort, wo noch keine Heilung erzielt werden kann. D.h. es gibt meines Erachtens nach keinen Bereich, in dem kein Forschungsbedarf besteht. Wir können uns nicht zufrieden zurücklehnen und zuschauen. Wir sind gefordert, in unseren ressourcenreichen Ländern zum Fortschritt und zur Zugänglichkeit desselben für alle beizutragen.

▼ Eleonore E. Droux

3. Swiss Lung Cancer Symposium

Am 23. März 2017 findet in Bern das 3. Swiss Lung Cancer Symposium statt.

Das Swiss Lung Cancer Symposium findet dieses Jahr zum dritten Mal statt. Diese Tagung ist ein einzigartiges Forum für die neuesten wissenschaftlichen Vorträge eines Panels von Experten aus der Schweiz und aus anderen Ländern, bei denen es um brandaktuelle Themen und jüngste Daten der Behandlung von Lungkrebs geht. Diese wissenschaftlich hochkarätige Konferenz

konzentriert sich auf die neuesten Entwicklungen auf den Gebieten der Immuntherapie und der zielgerichteten Krebstherapie. Sie bietet den Teilnehmenden die Chance, sich mit Experten und Kollegen auszutauschen, Fragen zu stellen und Best Practices zu diskutieren. Weitere Informationen zum Swiss Lung Cancer Symposium gibt es auf der Website der SAKK.

Teilnahme an der Young Oncology Academy 2017

Bis zum 31. März 2017 können sich interessierte Onkologinnen und Onkologen für die Teilnahme an der Young Oncology Academy 2017 bewerben.

Die Identifizierung von Treibermutationen führt zu einer noch stärkeren Fragmentierung der Krebsdiagnosen und somit zu einer rasch zunehmenden Komplexität, was wiederum Subspezialisierungen in diesem Fachbereich erfordert. Solche Herausforderungen können nur bewältigt werden, wenn talentierte junge Onkologinnen und Onkologen früh-

zeitig entsprechend gefördert werden. Im Rahmen der Young Oncology Academy werden vielversprechende junge Onkologinnen und Onkologen rekrutiert, die einen aktiven Beitrag zur klinischen und translationalen Forschung leisten und lernen möchten, was es für die erfolgreiche Leitung, Durchführung und Veröffentlichung einer Studie braucht. Weitere Informationen zur Young Oncology Academy gibt es auf der Website der SAKK.

▼ Thomas Mühlebach, Kommunikationsmanager SAKK