

Europäische Perspektive zu den aktuellen Ansätzen zur Optimierung der Versorgung von Patienten mit Mantelzell-Lymphom

Wesentliche Erkenntnisse

- BTK-Inhibitoren sind heute ein zentraler Bestandteil der Erstlinientherapie bei MCL. Sie verbessern die Krankheitskontrolle und reduzieren die Abhängigkeit von intensiver Chemotherapie und ASZT in verschiedenen Altersgruppen.
- Chemotherapie-freie BTKi-basierte Kombinationstherapien werden zunehmend in der Erstlinienbehandlung von MCL eingesetzt, und für rezidierte/refraktäre Erkrankungen stehen nun verschiedene zielgerichtete und immunorientierte Optionen zur Verfügung.
- Das effektive Management der Nebenwirkungen ist von entscheidender Bedeutung, insbesondere um die mit der langfristigen Anwendung von BTKis und zellbasierten Therapien verbundenen kardiovaskulären, infektiösen und immunbedingten Toxizitäten zu verringern und zu verhindern.

Kovalente BTKi-Plus-Chemoimmuntherapie in der Erstlinienbehandlung von MCL

Das Mantelzell-Lymphom (MCL) ist eine seltene Form des Non-Hodgkin-Lymphoms, dessen klinisches Erscheinungsbild von indolenten bis hin zu sehr aggressiven Formen reicht. In erster Linie ist MCL ein aggressives, unheilbares B-Zell-Lymphom, das in der Regel erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit MCL haben sich mit der kürzlichen Einführung von kovalenten BTK-Inhibitoren (BTKis) in der Erstlinienbehandlung erheblich weiterentwickelt. Derzeit gibt es drei zugelassene kovalente BTK-Inhibitoren für die Erstlinienbehandlung des MCL – Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib – sowie einen zugelassenen nichtkovalenten BTK-Inhibitor – Pirtobrutinib – für die Behandlung von rezidierten/refraktären Fällen. Bis vor kurzem war die dosisintensivierte Chemoimmuntherapie (CIT), häufig unter Einbeziehung von hochdosiertem Cytarabin, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (ASZT), die Standarderstlinientherapie für jüngere, gesunde Patienten. Bei älteren Patienten/Patientinnen galt hingegen die konventionelle CIT mit Therapien wie Bendamustin/Rituximab (BR) oder Rituximab plus Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin (R-CHOP), gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie als primärer Standard.

Ergebnisse aus mehreren randomisierten Phase-III-Studien unterstützen den frühzeitigen Einsatz kovalenter BTK-Inhibitoren in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit MCL, insbesondere bei jüngeren, gesunden Patienten. Bei transplantationsfähigen oder biologisch fitten Patienten/Patientinnen mit MCL (im Alter bis zu 65 Jahren) hat die Phase-III-Studie TRIANGLE gezeigt, dass die Zugabe von Ibrutinib zur CIT-Induktion das versagensfreie Überleben und das Gesamtüberleben (OS) signifikant verbessert. Es ist wichtig zu erwähnen, dass der Verzicht auf ASZT bei gleichzeitiger Einbeziehung von Ibrutinib in den CIT-Behandlungsplan als Induktionstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Ibrutinib mit oder ohne Rituximab, nicht zu einer Verschlechterung der Prognose führte. Zudem führte der Verzicht auf eine ASZT zu einer deutlich geringeren Häufigkeit von hämatologischen Toxizitäten und Infektionen verbunden.

In Konsequenz kann eine kovalente BTKi-haltige intensive Induktionstherapie, gefolgt von der kovalenten BTKi- und Rituximab-Erhaltungstherapie als aktueller Goldstandard für transplantationsfähige Patienten/Patientinnen mit therapiebedürftigem MCL. Obwohl die Zugabe von ASZT bei ausgewählten Patienten/Patientinnen mit Hochrisiko-Erkrankungen, wie z. B. solchen mit blastoider Morphologie, hohem Ki-67-Score und/oder TP53-Mutation-positiver Erkrankung, weiterhin in Betracht gezogen werden kann, verliert die ASZT in der Routineversorgung von Patienten/Patientinnen zunehmend an Bedeutung.

Bei älteren, nicht transplantationsfähigen Patienten/Patientinnen ab 65 Jahren, mit unbehandeltem MCL, hat sich die Zugabe eines kovalenten BTKi zu BR ebenfalls als vorteilhaft erwiesen. In der randomisierten Phase-III-Studie SHINE wurde BR mit oder ohne Ibrutinib-Induktion gefolgt von Rituximab mit oder ohne Ibrutinib-Erhaltungstherapie untersucht. In der randomisierten Phase-III-Studie ECHO wurde BR mit oder ohne Acalabrutinib-Induktion gefolgt von Rituximab mit oder ohne Acalabrutinib-Erhaltungstherapie untersucht. Beide Studien zeigten eine statistisch bedeutsame Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) durch die Zugabe des kovalenten BTKi im Vergleich zu BR allein. In der SHINE-Studie führte die Zugabe von Ibrutinib jedoch zu einer erhöhten Toxizität im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Demgegenüber zeichnete sich Acalabrutinib in der ECHO-Studie durch ein günstigeres Verträglichkeitsprofil aus. Beide Studien konnten jedoch keinen statistisch signifikanten OS-Vorteil nachweisen. Vor der Entscheidung einen kovalenten BTKi für ältere Patienten in Kombination mit Chemotherapie einzusetzen sind von daher mögliche Toxizitäten, Vorerkrankungen und die Präferenzen der Patienten/Patientinnen abzuwägen. Auf Grundlage der Ergebnisse der ECHO-Studie wurde die Kombinationstherapie aus Acalabrutinib und BR von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und der FDA für diejenigen erwachsenen Patienten/Patientinnen mit zuvor unbehandeltem MCL zugelassen, die für eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen.

Chemotherapie-freie Erstlinienbehandlung von MCL

Chemotherapie-freie Erstlinien-Therapieansätze gewinnen auch beim MCL zunehmend an Bedeutung, insbesondere bei Patienten/Patientinnen mit indolenter Erkrankung, höherem Lebensalter oder mit signifikanten Vorerkrankungen, da der Verzicht auf zytotoxische Chemotherapie die hämatologische Toxizität reduziert und das Infektionsrisiko reduzieren kann. Bei Patienten/Patientinnen mit indolentem oder risikoarmem MCL ist eine Beobachtung nach der Diagnose weiterhin angemessen, ohne Beeinträchtigung der langfristigen Überlebensrate. Für therapiebedürftige Patienten/Patientinnen haben chemotherapiefreie Behandlungsverfahren, die einen kovalenten BTKi mit einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper kombinieren, in verschiedenen Studien eine vielversprechende Wirksamkeit gezeigt.

Die randomisierte Phase-II/III-Studie ENRICH verglich die Chemotherapie-freie Therapie mit Ibrutinib plus Rituximab mit Rituximab plus Chemotherapie (CHOP oder Bendamustin) als Induktionstherapie bei behandlungsbedürftigen nicht transplantationsfähigen Patienten/Patientinnen im Alter von 60 Jahren oder älter mit zuvor unbehandeltem MCL. Zusätzlich erfolgte eine Erhaltungstherapie mit Rituximab mit oder ohne Ibrutinib. Ibrutinib plus Rituximab zeigte im Vergleich zu CIT eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS, wobei der PFS-Vorteil aus dem Vergleich gegenüber R-CHOP resultierte. Im Gegensatz hierzu war BR gleichwertig. Darüber hinaus zeigte BR im Vergleich zu R-CHOP eine geringere hämatologische Toxizität und eine bessere Lebensqualität. Obwohl das ENRICH-Behandlungsverfahren bisher nicht zur Zulassung geführt hat, liefert diese Studie den Nachweis, dass eine Chemotherapie-freie Erstbehandlung bei ausgewählten Patienten/Patientinnen mit MCL möglich ist.

Die Behandlung von Patienten/Patientinnen mit Hochrisiko-MCL, insbesondere von Patienten/Patientinnen mit krankheitsübertragenden TP53-Mutationen, stellt einen ungedeckten klinischen Bedarf dar. Bei dieser Untergruppe von Patienten/Patientinnen sind die Behandlungsergebnisse mit konventioneller CIT weiterhin unbefriedigend, und auch der Einsatz von kovalenten BTKi-basierten Doppeltherapien hat nur eine begrenzte Wirksamkeitsdauer gezeigt. Demgegenüber untersuchte die Phase-II-Studie BOVEN die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab und Venetoclax als Erstlinientherapie bei älteren Patienten/Patientinnen ab 65 Jahren mit TP53-mutiertem MCL (NCT03824483). In der vergleichsweise kleinen Studie mit 25 Patienten/Patientinnen lag die Gesamtansprechrate bei 96 %, wobei die vollständige Remissionsrate 88 % betrug. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Chemotherapie-freie Dreifachtherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper, einem kovalenten BTKi und einem BCL-2-Inhibitor (Venetoclax), auch bei Betroffenen mit TP53-Mutation-positivem MCL eine gute Wirksamkeit zu zeigen. In Folge werden die Wirksamkeit und Sicherheit solcher Dreifachtherapien zunehmend in klinischen Studien untersucht.

Die einarmige Phase-II-Studie TrAVeRse untersuchte Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax und Rituximab bei Patienten/Patientinnen mit zuvor unbehandeltem MCL (NCT05951959) und zeigte eine hohe Aktivität. Die derzeit laufende einarmige Phase-II-Studie GATE1 untersucht den nicht-kovalenten BTKi Pirtobrutinib in Kombination mit Rituximab und Venetoclax bei Patienten/Patientinnen mit zuvor unbehandeltem MCL (NCT06522386).

Chemotherapie-freie Optionen bei Unverträglichkeit oder bei Rezidiv/Progress nach/unter einem kovalenten BTKi

Die Verwendung einer kovalenten BTKi-Therapie mit einem Wirkstoff ist nach dem Versagen einer CIT zum Behandlungsstandard geworden. Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib erreichen eine hohe Wirksamkeit, und bei Patienten/Patientinnen, bei denen ein vollständiges Ansprechen erreicht wird, ist diese auch langanhaltend. Im Vergleich zu Ibrutinib sind Acalabrutinib und Zanubrutinib selektivere kovalente BTKi und zeigen eine geringere Häufigkeit von Vorhofflimmern, Bluthochdruck und Blutungsereignissen. Ein Wechsel von einem kovalenten BTKi zu einem anderen kann in Betracht gezogen werden, um eine Unverträglichkeit zu behandeln und gleichzeitig die Krankheitskontrolle zu erhalten. Es ist zu beachten, dass die Zulassung für Ibrutinib in den Vereinigten Staaten für Patienten/Patientinnen mit MCL, die bereits ≥ 1 vorherige Therapie erhalten haben, freiwillig zurückgezogen wurde.

Um die Ergebnisse der kovalenten BTKi-Monotherapie in der Zweitlinienbehandlung zu verbessern, wurden nicht-kovalente BTKi wie Ibrutinib Pirtobrutinib, oder Kombinationen wie Ibrutinib plus Venetoclax, Lenalidomid plus Rituximab, Venetoclax-basierte Kombinationen, sowie CAR-T-Zelltherapie und bispezifische Antikörper untersucht. Die Phase-II-Studie AIM mit Ibrutinib plus Venetoclax zeigte bei Patienten/Patientinnen mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) MCL langfristig anhaltende Wirksamkeit. In der randomisierten Phase-III-Studie SYMPATICO, in der Ibrutinib mit oder ohne Venetoclax bei Patienten/Patientinnen mit MCL untersucht wurde, die zuvor 1–5 Therapielinien erhalten hatten, zeigte die Kombination im Vergleich zu Ibrutinib ein überlegenes progressionsfreies Überleben (PFS), allerdings mit erhöhter Toxizität und bislang ohne eindeutigen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS). Lenalidomid plus Rituximab ist bei Patienten/Patientinnen mit R/R-MCL wirksam; jedoch sind ein niedrigerer Ki-67-Wert ($< 50\%$) und weniger vorherige Therapielinien (< 2) mit besseren PFS-Ergebnissen verbunden. Kombinationstherapien auf Venetoclax-Basis bieten auch Patienten/Patientinnen, die zuvor mit einem kovalenten BTKi behandelt wurden, zusätzliche Chemotherapie-freie Optionen, wobei die Behandlung von TP53-mutierten Erkrankungen weiterhin eine Herausforderung darstellt.

Generell stellt ein Rückfall nach einer kontinuierlichen kovalenten BTKi-Therapie einen kritischen Wendepunkt dar, der durch zelluläre und neuartige zielgerichtete Therapien beeinflusst wurde. Die Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie führt bei stark vorbehandelten Patienten/Patientinnen, einschließlich solcher, die zuvor mit einem kovalenten BTKi behandelt wurden, zu tiefgreifenden und dauerhaften Remissionen. Sie ist jedoch mit erheblichen akuten Toxizitäten verbunden. Pirtobrutinib bietet eine wirksame und gut verträgliche orale Behandlungsoption für Patienten, die zuvor mit einem kovalenten BTK-Inhibitor behandelt wurden, insbesondere für Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht in Frage kommen oder als Bridging zu einer solchen Therapie. Bispezifische Antikörper wie Glofitamab und BTK-Degrader wie Bexobrutideg werden derzeit im Zusammenhang mit MCL untersucht werden und könnten das Spektrum chemotherapie-freier Behandlungsoptionen erweitern.

Management behandlungsbedingter Nebenwirkungen

Alle Krebsbehandlungen sind mit Nebenwirkungen verbunden, von denen einige toxischer sind als andere. Auch wenn sich die Therapieansätze zunehmend von zytotoxischen Chemotherapien hin zu zielgerichteten Therapien und immuntherapeutischen Verfahren verlagern, bleibt ein proaktives Toxizitätsmanagement weiterhin von entscheidender Bedeutung. In Bezug auf die kovalenten BTK-Inhibitoren sind kardiale Toxizitäten (Vorhofflimmern, Hypertonie), Blutungsrisiken, Infektionen und gastrointestinale Nebenwirkungen die wichtigsten Problemfelder. Daher werden eine kardiovaskuläre Ausgangsuntersuchung, eine sorgfältige Überprüfung der begleitenden

Antikoagulationstherapie oder Thrombozytenaggregationshemmung sowie eine regelmäßige Überwachung empfohlen. Eine Unterbrechung oder Reduzierung der Dosis oder ein Wechsel vom kovalenten BTKi der ersten Generation, Ibrutinib, zu einem kovalenten BTKi der zweiten Generation (Acalabrutinib oder Zanubrutinib) kann dazu beitragen, die meisten Nebenwirkungen zu verringern, ohne die Wirksamkeit zu beeinträchtigen. Angesichts des Infektionsrisikos sind Impfungen, gegebenenfalls eine antivirale Prophylaxe und eine erhöhte Wachsamkeit bei Patienten erforderlich, die zuvor Bendamustin oder eine längere BTKi-Therapie erhalten haben. Bei Therapien unter Verwendung von Venetoclax ist das Risiko eines Tumorlysesyndroms zu beachten, insbesondere bei Patienten mit einer hohen Krankheitslast. Die Verabreichung von Venetoclax erfordert eine Dosiserhöhung, Laborüberwachung und prophylaktische Maßnahmen. Bei Therapien auf Basis von Lenalidomid ist ggf. eine Thromboseprophylaxe sowie eine sorgfältige Überwachung auf Zytopenien und Hautausschläge erforderlich. Die CAR-T-Zelltherapie ist mit bestimmten akuten Toxizitäten verbunden, darunter insbesondere das Zytokinfreisetzungssyndrom und das mit Immun-Effektorzellen assoziierte Neurotoxizitätssyndrom sowie lang anhaltende Zytopenien und Hypogammaglobulinämie. Die Behandlung dieser Nebenwirkungen erfordert Durchführung in spezialisierter Zentren, eine standardisierte Einstufung, eine frühzeitige Intervention mit Tocilizumab und/oder Kortikosteroiden sowie eine langfristige Infektionsprophylaxe mit Immunglobulinerersatz, sofern angezeigt. Bei allen MCL-Behandlungsansätzen ist eine unterstützende Supportivtherapie—einschließlich Wachstumsfaktorunterstützung, antimikrobieller Prophylaxe, Impfungen und strukturierter Langzeitnachsorge—von entscheidender Bedeutung, um die Behandlungsergebnisse und die Lebensqualität zu optimieren.

Allgemeine Schlussfolgerungen

Zusammenfassend zeigt sich, dass BTKi-basierte Strategien inzwischen das Rückgrat der MCL-Behandlung in der Erstlinien- und R/R-Therapie bilden, da sie für verschiedene Altersgruppen und Gesundheitszustände wirksamere und weniger Chemotherapie-abhängige Optionen bieten. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten/Patientinnen und beim Erkrankungsrückfall nach oder unter einer Erstlinientherapie. Selbst für Patienten/Patientinnen mit Hochrisiko-Erkrankungen bieten BTKi-basierte Kombinationen mit Wirkstoffen, die auf komplementäre Signalwege abzielen, vielversprechende Ergebnisse. Angesichts verbesserter Überlebensraten und der Verfügbarkeit gezielterer Chemotherapie-freier Behandlungsoptionen sind ein proaktives und sorgfältige Management behandlungsbedingter Nebenwirkungen von hoher Bedeutung.

Was ist Ihre Meinung dazu?

Welche Fragen und Herausforderungen stellen sich Ihnen im Zusammenhang mit dem Einsatz kovalenter BTKis bei der Behandlung Ihrer Patienten/Patientinnen mit zuvor unbehandeltem oder R/R-MCL? Bitte nehmen Sie an unserer Umfrage teil und hinterlassen Sie einen Kommentar oder eine Frage.

Angesichts der zunehmenden Weiterentwicklung und Komplexität der Behandlungsmöglichkeiten für Patienten/Patientinnen mit MCL verschiedene Expertinnen und Experten aus Europa dieses [interaktive Entscheidungshilfetool für MCL](#). In dieses Tool können Sie spezifische Merkmale Ihrer MCL-Patienten/Patientinnen eingeben und unsere Behandlungsempfehlungen für die entsprechende Kombination von Merkmalen unter Berücksichtigung der derzeit verfügbaren Erkenntnisse einsehen. Besuchen Sie die Website gerne wieder und nutzen Sie dieses Tool, um Erkenntnisse für die Behandlung Ihrer Patienten mit MCL zu gewinnen.