

Vergleich von Prophylaxe-Therapien für die GvHD-Komplikation der Stammzelltransplantation: was verhindert den Angriff durch das Spender-Stammzelltransplantat besser?

Datum: 08.12.2022

Original Titel:

Three prophylaxis regimens (tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide; tacrolimus, methotrexate, and bortezomib; or tacrolimus, methotrexate, and maraviroc) versus tacrolimus and methotrexate for prevention of graft-versus-host disease with haemopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning: a randomised phase 2 trial with a non-randomised contemporaneous control group (BMT CTN 1203).

MedWiss - In einer klinischen Studie wurden Prophylaxen des GvHD (Angriff durch das Stammzelltransplantat) verglichen: Maraviroc, Bortezomib oder, nach der Transplantation, Cyclophosphamid standen im Vergleich zur Kontrollbehandlung (Tacrolimus und Methotrexat). Die Behandlung mit Cyclophosphamid schien dabei am vielversprechendsten: Patienten hatten damit die größere Chance auf Überleben ohne Rückfall und ohne GvHD. Diese Therapie wird in einer zukünftigen Phase 3-Studie direkt mit der Kontrollbehandlung verglichen.

Bei der Stammzelltransplantation zur Behandlung einer Blutkrebserkrankung ist die Vorbeugung der Komplikation GvHD (*graft-versus-host disease*) ein wichtiges Thema: bei fremder (allogener) Zellspende kann ein Angriff durch das Spender-Stammzelltransplantat auftreten, das gespendete Immunsystem könnte also den Körper des Patienten angreifen. Dies versucht man mithilfe verschiedener Medikamente zu vermeiden, ohne gleichzeitig einen Rückfall der Krebserkrankung zu provozieren. In einer klinischen Studie wurden nun mehrere vorbeugende Therapien verglichen: Maraviroc, Bortezomib oder, nach der Transplantation, Cyclophosphamid standen im Vergleich zur Kombination von Tacrolimus und Methotrexat.

Gefürchtete Komplikation der Stammzelltransplantation: Angriff durch das Spender-Stammzelltransplantat GvHD

In dieser Multizentrenstudie der Phase 2 wurden erwachsene Patienten zwischen 18 und 75 Jahren eingeschlossen, die eine Konditionierung (vorbereitende Behandlung) reduzierter Intensität vor der Stammzelltransplantation erhielten. Diese Patienten wurden zufällig einer von drei Behandlungen zugeordnet:

- Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und nach der Transplantation Cyclophosphamid (Cyclophosphamid-Gruppe)
- Tacrolimus, Methotrexat und Bortezomib (Bortezomib-Gruppe)
- Tacrolimus, Methotrexat und Maraviroc (Maraviroc-Gruppe)

Jede Behandlungsgruppe wurde mit einer Kontrollgruppe verglichen, die an nicht teilnehmenden Zentren mit dem Standard Tacrolimus und Methotrexat behandelt wurden. Ermittelt wurde die Zeitspanne, die die Patienten frei von GvHD und ohne Rückfall ab dem Zeitpunkt der

Transplantation erleben konnten. Als Kriterien für ein Ende der GvHD-freien Zeit dienten dabei akute GvHD (Grad 3-4), chronische GvHD, die eine systemische immunsuppressive Behandlung nötig machte, Krankheitsrückfall oder Tod.

Prophylaxebehandlungen im Vergleich: welches Medikament hilft besser?

Insgesamt wurden 273 Patienten in 31 US-amerikanischen Zentren zufällig den drei Behandlungsgruppen zugewiesen. 89 erhielten Bortezomib, 92 erhielten Maraviroc, und 92 Patienten bekamen Cyclophosphamid. 6 Patienten wurden nach der Erstuntersuchung ausgeschlossen. Im vergleichbaren Zeitraum (2014-2016) erhielten 224 Patienten die Standardtherapie Tacrolimus und Methotrexat. Die Kontrollen waren vergleichbar in Alter und Geschlechtszusammensetzung, litten allerdings häufiger unter Begleiterkrankungen als die Behandlungsgruppen. Außerdem unterschieden sich die Vorbehandlungen (Konditionierung) vor der Transplantation.

Ob eine Behandlung zu längerem Überleben ohne Rückfall oder GvHD führte, wurde mit der Hazard Ratio ermittelt. Bei einem Wert von 1,0 war die Erfolgsquote gleich gut zur Kontrollgruppe. Bei Werten unter 1 erreichten dagegen Patienten mit der jeweiligen Behandlung bessere Ergebnisse als die Kontrollgruppe. Die Cyclophosphamid-Gruppe erreichte eine Hazard Ratio von 0,72 und hatte damit messbar häufiger gute Behandlungsergebnisse als die Kontrollgruppe. Die Bortezomib-Gruppe erreichte dagegen nur 0,98 und war statistisch nicht von der Kontrollgruppe zu unterscheiden. Auch mit Maraviroc zeigte sich kein messbarer Vorteil (Hazard Ratio 1,10) gegenüber der Kontrollgruppe. Schwerere unerwünschte Effekte und Nebenwirkungen erlitten 238 Patienten (Grad 3 oder 4). Dies betraf ähnlich viele Patienten in allen drei Behandlungsgruppen. Die meisten dieser Probleme betrafen das Blutbild (über 80 %), in knapp der Hälfte der Fälle traten Herzprobleme auf. Auch die Art der Effekte war vergleichbar bei allen Therapievarianten.

Cyclophosphamid könnte die Standardtherapie verbessern

Im Gesamtüberblick war damit die Behandlung mit Cyclophosphamid (Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und nach der Transplantation Cyclophosphamid) die vielversprechendste Intervention im Vergleich zur Kontrollbehandlung. Patienten hatten damit die größere Chance auf Überleben ohne Rückfall und ohne Angriff durch das Stammzelltransplantat (GvHD). Diese Prophylaxe des GvHD wird entsprechend in einer zukünftigen Phase 3-Studie direkt mit der Kontrollbehandlung Tacrolimus and Methotrexat verglichen.

Referenzen:

Bolaños-Meade J, Reshef R, Fraser R, et al. Three prophylaxis regimens (tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide; tacrolimus, methotrexate, and bortezomib; or tacrolimus, methotrexate, and maraviroc) versus tacrolimus and methotrexate for prevention of graft-versus-host disease with haemopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning: a randomised phase 2 trial with a non-randomised contemporaneous control group (BMT CTN 1203). *Lancet Haematol.* 2019;6(3):e132-e143. doi:10.1016/S2352-3026(18)30221-7.