

Rekombinante Polioviren zur Glioblastomtherapie

Ergebnisse einmal mehr überinterpretiert

Fragestellung: Die vorliegende Studie untersuchte die Sicherheit und Effektivität einer intratumoralen Applikation von rekombinanten, onkolytischen, nicht pathogenen, chimären Polio-Rhinoviren (PVSRIPO) bei 61 Patienten mit Glioblastomrezidiv.

Hintergrund: Die Therapie mit onkolytischen Viren hat sich in den letzten Jahren konzeptuell entscheidend weiterentwickelt [1]. Mithilfe gentechnischer Verfahren können Viren so modifiziert werden, dass die Infektion neuronaler Zellen und somit eine Enzephalitis vermieden wird. Über die Freisetzung spezifischer Antigene aus infizierten Tumorzellen können solche onkolytischen Viren zudem – ähnlich einer Vakzinierung – eine tumorspezifische Immunreaktion auslöst.

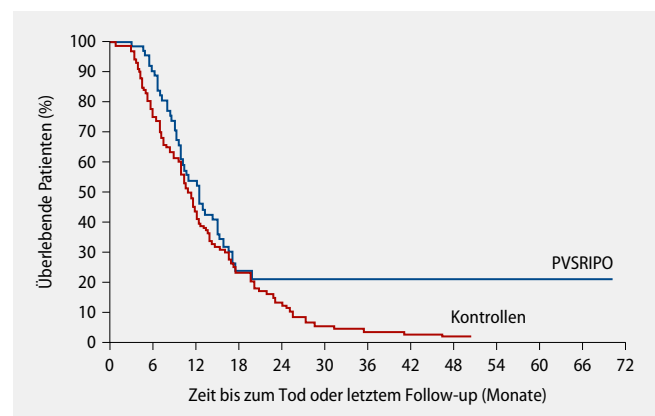
Patienten und Methodik: Diese Phase-I/II-Studie schloss 61 Patienten mit Glioblastomrezidiv mit messbarem Resttumor ein. Die Viren wurden intratumoral einmalig appliziert. Das primäre Ziel war die Definition der maximal tolerierbaren Dosis (MTD), das sekundäre Ziel die Definition des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer historischen Kontrolle (104 Patienten).

Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. N Engl J Med 2018; 379: 150–61

Ergebnisse: Nach Definition der MTD wurde ein medianes Gesamtüberleben von 12,5 Monaten beobachtet, das sich von dem Gesamtüberleben der Kontrollgruppe (11,3 Mo-

nate) nicht unterschied. Nach 24 Monaten erreichte das Gesamtüberleben der mit PVSRIPO behandelten Patienten ein Plateau von 21 %, das auch nach 36 Monaten (Kontrollgruppe 4 %) anhielt.

Schlussfolgerungen: Die intratumorale Applikation von PVSRIPO bei Patienten mit Glioblastom ist sicher und ohne offensichtliche Neurotoxizität. Aus der erhöhten Fraktion an Langzeitüberlebenden im Vergleich zu historischen Kontrollen leiten die Autoren Hinweise für eine Effektivität ab.



Desjardins A et al. N Engl J Med 2018; 379: 150–161

1 Gesamtüberleben in den beiden Studienarmen.

– Kommentar von Michael Platten, Mannheim/Heidelberg

RCT mit breiterem Biomarkerprogramm erforderlich

Die gute und relevante Nachricht ist: Dieser experimentelle Therapieansatz ist sicher, Entzündungsreaktion und begleitendes Hirnödem waren beherrschbar. In den letzten Dekaden haben aber die meisten vielversprechenden Therapieansätze mit ermutigenden Daten aus unkontrollierten Studien im Vergleich zu historischen Kontrollen einer Überprüfung in randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) nicht standgehalten [2]. Das Muster ist immer wieder dasselbe: Unkontrollierte Phase-I/II-Studien unterliegen einer hohen Patientenselektion, die zu einer Anreicherung von Patienten mit guter Prognose führt. Die Effekte in der Verumgruppe werden über-, die in der historischen Kontrollgruppe unterbewertet. Auch in dieser Studie spricht die lange Rekrutierung von 61 Patienten über einen Zeitraum von fünf Jahren für eine erhebliche Patientenselektion. Während das mediane Gesamtüberleben im Vergleich zu den historischen Kontrollen nicht unterschiedlich ist, wird eine Effektivität aus nur 13 Patienten herausgelesen, die ein Plateau erreicht haben. Potenzielle Konfounder wie eine mögliche Dysbalance in günstigen molekularen Biomarkern (IDH1-Mutation, MGMT-Promotermethylierung) zuungunsten der historischen Kontrollgruppe wurden nicht ausgeschlossen. Zu-

dem erhielt eine Vielzahl von Patienten nach der Virotherapie eine weitere tumorspezifische Therapie. Die Tatsache, dass die amerikanische FDA diesem Ansatz als „Breakthrough Therapy“ anerkannt hat, entbindet ihn nicht von einer sorgfältigen Überprüfung durch eine RCT mit einem ausreichend dimensionierten Biomarkerprogramm.

Referenzen

1. Gromeier M, Nair SK. Annu Rev Med 2018; 69: 289–99
2. Weller M et al. Lancet Oncol 2017; 18: 1373–85



Prof. Dr. med. Michael Platten,
Mannheim/Heidelberg

Direktor der Neurologischen Klinik und
Poliklinik der Universitätsmedizin Mannheim,
Universität Heidelberg
E-Mail: michael.platten@umm.de