

ten CAR-T-Zelltherapie, behandelt. BCMA ist ein Mitglied der Tumornekrosefaktor-Familie und wird fast universell auf MM-Zellen exprimiert. Die Ergebnisse der Phase-I-Studie CRB401 wurden während der ASH-Tagung [1] vorgestellt. Es handelte sich um eine Dosiseskalationsstudie, in der 21 Patienten nach der Konditionierung einmalig zwischen 50 und 1200×10^6 Anti-BCMA CAR-T-Zellen bekamen. Die Gesamtansprechrate betrug 86 %. In der Subgruppe (n = 18) mit einer Dosierung zwischen 150 und 800×10^6 CAR-T-Zellen wurde die Rate auf 94 % gesteigert. Zehn Patienten (56 %) erreichten ein komplettes Ansprechen, bei neun dieser zehn war keine Resterkrankung mehr feststellbar (MRD-negativ). Nach einem medianen Follow-up von 40 Wochen war das mediane progressionsfreie Überleben noch

nicht erreicht. Nur vier Patienten, die $\geq 150 \times 10^6$ CAR-T-Zellen bekommen hatten, waren progredient geworden. Das Nebenwirkungsprofil war bis zu der Dosis von 800×10^6 CAR-T-Zellen zu managen. Zwei Fälle von aufgetretenen CRS vom Grad 3 waren innerhalb von 24 Stunden überwunden worden. Eine globale Nachfolgestudie (KARMMa) ist offen zur Rekrutierung.

Ausblick

„Wir leben in einer spannenden Zeit. Auf der Basis dieser Ergebnisse und der derzeitigen FDA-Zulassungen, besteht die begründete Hoffnung, dass Zelltherapien so wie CAR-T-Zelltherapien eines Tages der Therapiestandard hämatologischer Erkrankungen werden könnten, möglicherweise irgendwann sogar für

solide Tumoren“, kommentierte der Moderator der entsprechenden Pressekongferenz Dr. Renier J. Brentjens, Onkologe und Direktor der Zelltherapie im Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York.

Literatur

1. Berdeja J, Kochenderfer JN, et al. Durable clinical responses in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Updated results from a multicenter study of bb2121 anti-BCMA CAR T cell therapy. ASH 2017; Abstract #740.

2. Neelapu S, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017;377:2531–44.

3. Neelapu SS, et al. Long-term follow-up ZUMA-1: A pivotal trial of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel; KTE-C19) in patients with refractory aggressive non-hodgkin lymphoma (NHL). ASH 2017; Abstract #578.

4. Schuster SJ, et al. Primary analysis of juliet: A global, pivotal, phase 2 trial of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. ASH 2017; Abstract #577.

Chronische lymphatische Leukämie nach Rückfall oder Resistenz

Verbesserte Resultate durch Kombination zielgerichteter Therapien

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

In einer Phase-III-Studie konnte das progressionsfreie Überleben für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) durch die Kombination aus Venetoclax und Rituximab im Vergleich zur Standard-Immunochemotherapie mit Bendamustin und Rituximab mehr als verdoppelt werden. Eine weitere Kombination zielgerichteter Therapien, nämlich aus Ibrutinib und Venetoclax, führte bei Patienten mit R/R CLL (relapsed/refractory CLL) zu hohen Ansprechraten, kompletten Remissionen und MRD-Eradikation. Die Ergebnisse dieser beiden Studien wurden während der 59. Jahrestagung der amerikanischen Hämatologen (ASH) im Dezember 2017 in Atlanta vorgestellt und diskutiert.

Leukämiezellen überleben teilweise ungewöhnlich lang durch die Produktion von Proteinen, die mit dem normalen Prozess des Zelltods

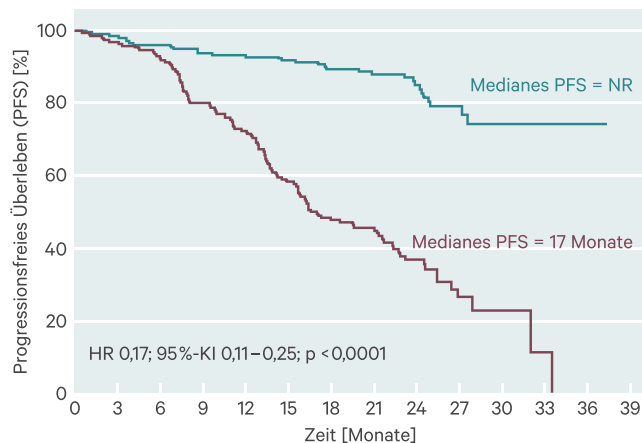
interagieren. Ein solches Protein ist BCL-2 (B-cell lymphoma 2), welches bei der Regulation der Apoptose eine Rolle spielt. Venetoclax (Venclyxto®)

Tab. 1. Studiendesign Murano [2]

Erkrankung	relapsed/refractory CLL
Studienziel	Wirksamkeit von Venetoclax in der Therapie
Studientyp/Design	Randomisiert, Phase III, Open Label
Patienten	389
Intervention	■ Venetoclax plus Rituximab ■ Bendamustin plus Rituximab
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben
Sponsor	Hoffmann-La Roche, AbbVie
Studienregisternummer	NCT02005471 (ClinicalTrials.gov)

CLL: chronische lymphatische Leukämie

ist der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der selektiven Hemmer dieses BCL-2-Proteins. Durch Bindung und Blockade an das Protein wird der Zelltod von Leukämiezellen



Patienten unter Risiko [n]												
Venetoclax + Rituximab	194	190	185	179	176	173	157	115	76	33	14	5
Bendamustin + Rituximab	195	177	163	141	127	102	81	57	35	12	3	1

Abb. 1. Das mediane progressionsfreie Überleben war in der Murano-Studie für die Patienten im VR-Arm signifikant länger als für die im BR-Arm.
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben

beschleunigt. Im Gegensatz dazu interagiert das Zytostatikum Bendamustin mit der DNA von Krebszellen. Der monoklonale Anti-CD20-Antikörper Rituximab wiederum unterstützt das Immunsystem, Leukämiezellen zu erkennen und zu attackieren. Ibrutinib (Imbruvica®) ist der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der Inhibitoren der Bruton's Tyrosinkinase (BTK) und ist besonders gut wirksam bei CLL-Patienten mit del17p-Mutationen, was einer schlechten Prognose entspricht, oder solchen mit TP53-Mutationen.

Venetoclax plus Rituximab besser als die bisherige Standard-Immunchemotherapie

Die Phase-III-Studie Murano (Tab. 1) [2] schloss 389 CLL-Patienten ein, die nach einer Behandlung rückfällig geworden waren oder die gegen eine Behandlung resistent waren (relapsed/refractory CLL: R/R CLL). Sie wurden randomisiert und erhielten dann entweder

- sechs Zyklen von monatlichem Rituximab plus Venetoclax täglich (VR) oder
- sechs Zyklen Bendamustin plus Rituximab (BR).

Die Patienten im Venetoclax-Arm bekamen danach weiter für zwei Jahre lang oder bis zur Progression Venetoclax täglich. Nach einer geplanten Interimsanalyse wurde die Studie vorzeitig entblindet, da der Vorteil für VR so groß war. Die Mehrzahl der Patienten (84,9 %) im VR-Arm überlebten zwei Jahre oder länger ohne irgendeinen Hinweis auf eine Krankheitsprogression im Vergleich zu 36,3 % derer im BR-Arm (Abb. 1). Venetoclax übertraf Bendamustin auch in Bezug auf die sekundären Endpunkte der Studie, wie Gesamtüberleben (Hazard-Ratio [HR] 0,48; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,25–0,90) und Erreichen einer MRD-Clearance (MRD: minimal residual disease) (83,5 % vs. 23,1 %). Die positiven Effekte waren konsistent in allen Subgruppen, unabhängig vom del(17p)-Status. Zwar kam es unter der Venetoclax-Therapie häufiger zu Neutropenien der Grade 3/4 (58 % vs.

39 %), aber das führte nicht zu mehr schweren Infektionen oder Todesfällen.

Stellenwert der Murano-Studie

Als Monotherapie ist Venetoclax in den Vereinigten Staaten und einigen anderen Ländern für Subgruppen von Patienten mit bestimmten genetischen Veränderungen bereits zugelassen. In die jetzt präsentierte Studie, in der mit der Kombination therapiert wurde, waren CLL-Patienten nach ein bis drei Vortherapien *unabhängig* von deren genetischen Veränderungen eingeschlossen worden. Diese gingen zwar als Stratifizierungsfaktoren in die Auswertung ein, waren aber keine Ein- bzw. Ausschlusskriterien. Somit fasste der Studienautor Dr. John Seymour, Melbourne, zusammen, dass Venetoclax in Kombination mit Rituximab demnächst einer viel umfassenderen Patientenklientel zunutze kommen sollte als bislang. Die Ergebnisse dieser Studie würden zweifellos die Praxisstandards der CLL verändern und nahe legen, dass Venetoclax die Chemotherapie in der Behandlung der R/R CLL ersetzen sollte, kommentierte Dr. Laurie H. Sehn, Vancouver, in Atlanta während der Late-Breaking Abstract Session.

Kombination von Ibrutinib und Venetoclax auch mit vielversprechenden Resultaten

In der Bloodwise-TAP-CLARITY-Studie [1] wurde ebenfalls bei vorbehandelten Patienten mit R/R CLL die Kombination zweier zielgerichteter Therapien, nämlich Ibrutinib und Venetoclax getestet. Diese beiden Medikamente sind bislang beide als Monotherapie bei der CLL zugelassen. Die Phase-III-Studie CLARITY hatte insgesamt 50 Patienten mit R/R CLL eingeschlossen. Nach acht Wochen Therapie nur mit Ibrutinib wurde Venetoclax zunächst in geringer Dosis zugefügt, die dann aber in den kommenden Wochen gesteigert wurde.

Vor Beginn der Venetoclax-Therapie bekamen die Patienten auch Arzneimittel zur Vermeidung eines Tumorsyndroms (TLS). Von den 38 Patienten, die sechs Monate lang auf diese Art und Weise behandelt worden waren, hatten alle auf die Therapie angesprochen und 32 % von ihnen hatten das tiefste Ansprechen erreicht, nämlich keine messbare Erkrankung mehr in ihrem Knochenmark (MRD-Eradikation, d. h. < 0,01 % CLL-Zellen im Knochenmark).

Stellenwert der CLARITY-Studie

Diese ersten Resultate der Kombinationstherapie wurden von den

Studienautoren als sehr hoffnungsvoll bewertet für Patienten mit nur noch wenigen Therapieoptionen. Die Kombination wurde gut vertragen mit nur einem Fall eines TLS. Die Nebenwirkungen beschränkten sich überwiegend auf den Gastrointestinaltrakt und Neutropenie und waren von geringer Ausprägung. Somit, so Studienautor Dr. Peter Hillmen, Leeds, UK, sei es möglich, zwei zielgerichtete Arzneimittel in Kombination zu geben und deren synergistische Wirkung zu nutzen, ohne zusätzlich Toxizität zu erzeugen. Leider hatte die CLARITY-Studie keine Kontrollgruppe. Deshalb wird Hillmen eine dreiarmlige Nachfolgestudie leiten, in

der die Kombination Ibrutinib + Venetoclax verglichen werden soll mit Ibrutinib-Monotherapie und einem Kombinationsregime aus drei Chemotherapien bei Patienten mit zuvor unbehandelter CLL.

Literatur

1. Hillmen P, et al. CLL: Therapy, excluding Transplantation: Targeting MRD Negative CLL Through Combinations of Novel Agents and Antibody. ASH 2017; Session: 642.
2. Seymour JF, et al: LBA-2 venetoclax plus rituximab is superior to bendamustine plus rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia – Results from pre-planned interim analysis of the randomized phase 3 murano study. ASH 2017; Abstract #LBA-2.

Invasive Pilzinfektionen

Antimykotische Therapie mit verbesserter Verträglichkeit

Simone Reisdorf, Erfurt

Krebs- oder Intensivpatienten mit invasiver Aspergillose oder Mukormykose sind akut vital bedroht. Sie benötigen eine rasche, effiziente und möglichst gut verträgliche Behandlung mit geringem Interaktionspotenzial. In der SECURE- und der VITAL-Studie zeigte Isavuconazol ermutigende Ergebnisse. Sie wurden auf einem von Pfizer veranstalteten Symposium im Rahmen des 17. Kongresses der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) in Leipzig vorgestellt.

Die Zahl invasiver Pilzinfektionen in der Intensivmedizin ist in den letzten Jahren allmählich gestiegen, vor allem bei Patienten unter Immunsuppression. Meist handelt es sich um Hefepilzinfektionen (Candidosen). Insbesondere hämato-onkologische Patienten und Personen nach Stammzell- oder Organtransplantation sind für eine invasive Schimmelpilzinfektion empfänglich. Sie gehört zu

den Hauptursachen der nicht grund-erkrankungsbedingten Mortalität.

Auf die richtige Auswahl kommt es an

Ein Wirkstoff mit hoher Verträglichkeit, geringem Interaktionspotenzial und gleichmäßig hoher Bioverfügbarkeit bei intravenöser und oraler Applikation ist Isavuconazol (Cresemba®) aus der Gruppe der

Breitbandtriole. Es ist zugelassen zur Therapie von

- Erwachsenen mit invasiver Aspergillose sowie
- Erwachsenen mit einer Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist (z. B. wegen Unverträglichkeit oder mangelnder Wirksamkeit).

Isavuconazol ist als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung sowie – etwa für die ambulante Weiterbehandlung – als Hartkapsel verfügbar. Es kann ohne Dosisanpassung auch bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung eingesetzt werden. Es ist ein schwacher bis mäßiger Inhibitor von Cytochrom P450-3A4 (CYP3A4), jedoch nicht von CYP2C9 oder CYP2C19. Damit unterscheidet es sich von anderen Azolen, etwa dem als Goldstandard geltenden Voriconazol.