

Therapie gehalten habe, erinnerte Stephen P. Hunger, Philadelphia, PA/USA. Heute stünde mit Dasatinib ein effektiver TKI der zweiten Generation zur Verfügung. Mit Dasatinib sei eine erheblich potentere Blockade der BCR-ABL-Kinase möglich. Zudem wirke Dasatinib bei Imatinib-resistenter mutierter BCR-ABL und akkumuliere im ZNS. In der Phase-II-Studie CA80-372 habe sich gezeigt, dass die Addition von Dasatinib zum etablierten Chemotherapie-Backbone (AIEOP-BFM-ALL 2000 HR) hoch wirksam sei [Hunger SP et al. ASH. 2017; Abstr 98]. Bei den 106 median neun Jahre alten Patienten

mit Ph-positiver ALL führte das Regime zu einer ereignisfreien 3-Jahres-Überlebensrate von 65,5 % und einem Gesamtüberleben von 91,5 %. Hunger bewertete dieses Ergebnis als „hervorragend“. Dasatinib wurde ab Tag 15 der Induktionstherapie kontinuierlich in einer Dosis von 60 mg/m<sup>2</sup> täglich verabreicht; die mediane Dauer der TKI-Therapie erstreckte sich über knapp zwei Jahre.

Freiderike Klein

Bericht vom 59th Annual Meeting der American Society of Hematology (ASH) vom 9. bis 12. Dezember 2017 in Atlanta, GA/USA

## Innovative Kombinationsregime bei der CLL

Mit innovativen Kombinationregimen wie Ibrutinib plus Venetoclax werden bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie Remissionsraten von nahezu 100 % erreicht.

Mit dem Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor Ibrutinib und dem BCL2-Inhibitor Venetoclax stehen effektive zielgerichtete Substanzen für die Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) zur Verfügung. In Studien werden derzeit Kombinationen beider Substanzen geprüft, um die minimale Resterkrankung (MRD; „minimal residual disease“) zu radi-

zieren und das Therapieergebnis von CLL-Patienten zu verbessern. So evaluierte die Arbeitsgruppe um Nitin Jain, Houston, TX/USA, das Regime mit Ibrutinib/Venetoclax in einer Phase-II-Studie bei 37 Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL (Kohorte 1) und 40 therapienaiven CLL-Patienten mit mindestens einem Hochrisikofaktor wie del(17p) oder mutiertem TP53 (Kohorte 2) [Jain N et al. ASH. 2017; Abstr 429]. Insgesamt besaßen 92 % der Patienten in Kohorte 1 und 93 % in Kohorte 2 ein unmutiertes IgVH oder eine TP53-Anomalie.

Als sinnvoll bezeichnete Jain die Ibrutinib/Venetoclax-Kombination wegen der unterschiedlichen Wirkmechanismen, der nicht überlappenden Toxizität und des präklinisch bereits beobachteten synergistischen Effekts. Ibrutinib wurde in den ersten drei Zyklen als Monotherapie verabreicht; ab Zyklus 4 wurde zusätzlich Venetoclax in fünf Dosisschritten hochtitriert. Die Venetoclax-Therapie erstreckte sich über zwei Jahre, die mit Ibrutinib bis zum Progress.

### Kutane T-Zell-Lymphome

#### Progressionsfreies Überleben verdoppelt

Mit dem gegen den C-C-Chemokin-Rezeptor 4 (CCR4) gerichteten monoklonalen Antikörper Mogamulizumab hat sich bei vorbehandelten Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen (CTCL) eine neue Therapieoption bewährt: In der Phase-III-Studie MAVORIC verbesserte Mogamulizumab progressionsfreies Überleben (PFS), Ansprechen und Lebensqualität im Vergleich zum bisherigen Standard Vorinostat signifikant [Youn H. Kim et al. ASH. 2017; Abstr. 817].

Der von T-Helferzellen und regulatorischen T-Zellen exprimierte CCR4 spielt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des immunologischen Gleichgewichts und ist am Transport von T-Lymphozyten in Haut und weitere Organe beteiligt. Bei mehreren Lymphomtypen wie dem peripheren T-Zell-Lymphom und dem CTCL wird dieser Rezeptor stark überexprimiert. Mogamulizumab zeichnet sich aufgrund seiner defukosylierten Fc-Region durch eine sehr hohe Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität aus, erläuterte Youn H. Kim, Stanford, MD/USA. In der MAVORIC-Studie wurden 372 systemisch vortherapierte Patienten mit histologisch gesichertem Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom der Stadien IB bis IVB randomisiert dem experimentellen Arm mit Mogamulizumab (1,0 mg/kg i.v., im 1. Zyklus wöchentlich, danach alle 14 Tage) oder Vorinostat (400 mg/d) zugeteilt. Im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie reduzierte Mogamulizumab das Progressionsrisiko um relativ 47%: Mit dem Antikörper behandelte Patienten lebten median 7,7 Monate ohne Progress, Kontrollpatienten dagegen nur 3,1 Monate (Hazard Ratio 0,57; p < 0,0001). Die Gesamtansprechrate war mit 28,0% fast sechsmal so hoch wie unter Vorinostat mit nur 4,8%, die Ansprechdauer wurde um fünf Monate verlängert (14 vs. 9 Monate).

Darüber hinaus führte Mogamulizumab zu einer erheblichen Verbesserung der mittels Skindex-29 und FACT-G (Functional Well-Being Scale) erhobenen Lebensqualität.

Katharina Arnheim

Bericht vom 59th Annual Meeting der American Society of Hematology (ASH) vom 9. bis 12. Dezember 2017 in Atlanta, GA/USA

#### Effektives Chemotherapie-freies Regime

Durch die Kombination wurden hohe Raten an Remissionen erreicht, die sich bei längerer Therapiedauer vertieften: Nach den ersten drei Monaten der Ibrutinib-Monotherapie lag die Rate partieller Remissionen (PR) in Kohorte 2 bei 97 %, die kompletter Remissionen (CR) und CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) bei 3 %. Nach Addition von Venetoclax stieg die CR/CRi-Rate innerhalb eines Jahres kontinuierlich bis auf 100 % an. Auch die Rate MRD-negativer Patienten nahm schrittweise bis auf 100 % nach zwölf Monaten zu. In Kohorte 1 war das Ansprechen erwartungsgemäß geringer ausgeprägt: Nach zwölfmonatiger Kombinationstherapie war die Rate an CR/CRi bis auf 80 % gestiegen; eine MRD-Negativität war bei 40 % nachweisbar. Bislang trat im Gesamtkollektiv nur ein Progress auf; ein Patient starb an einer Cryptococcus-Infektion.

Die Toxizität des Zweierregimes war akzeptabel: 44 % der Patienten entwickelten Neutropenien vom Grad 3/4, überwiegend nach Venetoclax-Addition, nur 4 % Thrombozytopenien. Das Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) konnte durch den Therapieeinstieg mit Ibrutinib deutlich reduziert werden. „Damit stellt die Kombination Ibrutinib/Venetoclax eine sichere und effektive Zytostatika-freie Therapie der CLL dar“, resümierte Jain.

In der britischen CLARITY-Studie wurden Sicherheit und Effektivität des Regimes Ibrutinib/Venetoclax bei 54 rezidivierenden oder refraktären CLL-Patienten evaluiert [Hillmen P et al. ASH. 2017; Abstr 428]. Auch hier erwies sich die Zweierkombination