

Bei einer CAR-T-Zell-Therapie werden dem Patienten eigene T-Lymphozyten mittel Leukapherese entnommen und in vitro gentechnologisch so verändert, dass sie den CD19-Oberflächenrezeptor auf den Tumorzellen erkennen und diese gezielt zerstören. Die CAR-T-Zellen werden in vitro vermehrt und dem Patienten nach einer Lymphozyten-depletierenden Chemotherapie reinfundiert, im Mittel einen Monat nach Entnahme der T-Zellen. Die Therapie kann nur an speziell qualifizierten Zentren durchgeführt werden, von denen es bis Ende 2019 in Deutschland 20 geben soll.

Die Therapie kann schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen, insbesondere ein Zytokin-Syndrom und ZNS-Komplikationen. Beide Komplikationen treten v. a. in den ersten Wochen auf, selten nach Ablauf von drei bis vier Monaten. Sie sind heute beherrschbar und heilen ohne Folgeschäden ab, erläuterte Topp.

80 % der Patienten sprechen auf die Therapie an, die Hälfte erleidet einen Rückfall. Die Forscher gehen von einem Verlust des Oberflächenmoleküls CD19 als primärem Resistenzmechanismus aus, so Topp. Die Persistenz bzw. die Elimination der gentechnisch veränderten T-Zellen scheint hingegen nicht mit Rückfällen assoziiert.

### Perspektiven mit einem dualen Ansatz

Nach weiteren Behandlungsmöglichkeiten für jene Patienten, die auf die Therapie nicht ansprechen, wird intensiv geforscht. Ein Weg ist eine CAR-T-Zell-Therapie mit dualen Ansatz, der bei gentechnisch veränderten T-Zellen mit CD19 und CD22 zwei Zielstrukturen zugleich angeht, berichtete Topp. *Dirk Einecke*

Bericht von der 60. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) 2018 vom 1. bis 4. Dezember in San Diego, CA/USA

## CLL: Ibrutinib schlägt Bendamustin/Rituximab

Nach den Ergebnissen der Phase-III-Studie A041202 kann Ibrutinib als effektive und dem BR-Regime überlegene Erstlinientherapie bei älteren CLL-Patienten betrachtet werden.

Die Kombination Bendamustin/Rituximab (BR) ist ein bei älteren Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) häufig eingesetztes Standardregime. Mit dem BTK(„Bruton's tyrosin kinase)-Inhibitor Ibrutinib steht mittlerweile eine neue Substanz bei der CLL zur Verfügung, die jedoch bislang nicht mit einer Chemoimmuntherapie (CIT) verglichen wurde, erklärte Jennifer Woyach, Columbus, OH/USA.

Die Phase-III-Studie A041202 der Alliance North American Intergroup hatte das Ziel, eine effektive Erstlinientherapie für CLL-Patienten  $\geq 65$  Jahre zu etablieren, und verglich den Standard BR mit der Ibrutinib-Monotherapie und der Kombination Ibrutinib/Rituximab (IR) [Woyach JA et al. ASH. 2018; Abstr 6]. Für die Studie wurden 547 median 71 Jahre alte Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1:1 den drei Behandlungsgruppen zugeteilt.

In beiden Ibrutinib-Armen war das progressionsfreie Überleben (PFS; primärer Endpunkt) signifikant länger als unter der Standard-CIT: Die geschätzte 2-Jahres-Rate für das PFS betrug bei den mit BR behandelten Patienten 74 %, unter der Ibrutinib-Monotherapie dagegen 87 %, unter IR 88 %. Das mediane PFS im BR-Arm erstreckt sich über 43 Monate; dagegen ist der PFS-Median in den beiden Ibrutinib-haltigen Armen noch nicht erreicht. Von Ibrutinib profitierten Patienten unabhängig von RAI-Stadium, Vorliegen der Deletion 17p oder 11q und mit methyliertem und unmethyliertem Zap-70. Vermutlich aufgrund der noch kurzen Nachbeobachtung lassen sich noch keine Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den drei Studienarmen feststellen.

Hämatologische Nebenwirkungen, insbesondere Neutropenien und Thrombozytopenien, traten im BR-Arm häufiger auf. Dagegen waren die Raten nicht hämatologischer Toxizitäten wie Vorhofflimmern und Hypertonie in den Ibrutinib-Armen höher. Blutungen waren selten und unter Ibrutinib nicht häufiger als mit BR. Todesfälle im Therapieverlauf waren bei Ibrutinib-Gabe numerisch häufiger als im Kontrollarm.

Damit kann Ibrutinib als effektive und dem BR-Regime überlegene Erstlinientherapie bei älteren CLL-Patienten betrachtet werden, resümierte Woyach. Die zusätzliche Rituximab-Gabe verbessert das PFS nicht weiter. Woyach wies darauf hin, dass die Toxizität von Ibrutinib in diesem älteren Kollektiv nicht unbeträchtlich ist, sodass sie ein enges Monitoring im Therapieverlauf als unverzichtbar bezeichnete. *Katharina Arnheim*

Bericht von der 60. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) 2018 vom 1. bis 4. Dezember in San Diego, CA/USA

### CAR-T-Zell-Produkte

#### Unterschiede in der Dauer der Vor-Infusionsperiode berücksichtigen

Die CAR-T-Zell-Therapie ist eine innovative, zelluläre Behandlungsmethode, die bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem (r/r) diffus groß-zelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) zu spektakulären Therapieerfolgen geführt hat. In der Europäischen Union sind in dieser Indikation mittlerweile zwei Produkte zugelassen: Tisagenlecleucel und Axicabtagen Cilo-leucel. Da es, zumindest bislang, keine Head-to-Head-Studien gibt, lässt sich die Effektivität der verschiedenen Produkte nur anhand der gemeldeten Überlebensraten beurteilen. Aufgrund der Unterschiede in dem mehrstufigen Herstellungsprozess, der der Re-Implantation der CAR-T-Zellen in den Patienten vorausgeht, kann die Dauer der Vor-Infusionsperiode zwischen den Produkten erheblich variieren. Unterschiede in der Produktionsdauer beeinflussen jedoch fraglos das Behandlungsergebnis und damit auch den Produktvergleich. Ein direkter Vergleich der Überlebensraten hat dementsprechend nur eine begrenzte klinische Aussagekraft [Katz AJ et al. 2018; Abstr 4795]. Aaron J. Katz und Kollegen schlagen daher vor, dass die Überlebensraten vom Zeitpunkt der Leukapherese an und nicht vom Zeitpunkt der Re-Implantation an bestimmt werden sollten. *Silke Wedekind*

Bericht von der 60. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) vom 1. bis 4. Dezember 2018 in San Diego, CA/USA