



A. Junker

Wermelskirchen, Deutschland

# ASH 2015: Von der Jahrestagung der amerikanischen Hämatologen

Orlando, 05.–08. Dezember 2015

**Zu der 57. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) kamen aus der ganzen Welt weit über 20.000 Teilnehmer zusammen, um sich über aktuelle Forschungsergebnisse auszutauschen, ein großer Teil davon aus der Hämatookologie.**

## Neuigkeiten zur adoptiven Immuntherapie: CAR-T-Zellen

Für Patienten mit therapieresistenten B-Zell-Malignomen ist eine allogene Stammzelltransplantation die einzige kurative Option. Eine erneute Progression ist die häufigste Todesursache. Bislang wird versucht, mit unmanipulierten Spenderlymphozyten die Krankheit zu kontrollieren. Dies ist aber oft ineffektiv und kann Graft-versus-Host-Disease (GvHD) verursachen. In einer klinischen Studie wurde nun bei Patienten mit malignen CD19+ B-Zell-Erkrankungen nach Stammzelltransplantation der Einsatz gentechnisch veränderter Spender-T-Zellen geprüft, die einen chimeren Antigen-Rezeptor (CAR) für das CD19-Antigen exprimieren [1]. Diese CAR-T-Zellen erkennen und attackieren dann die CD19-positiven B-Zellen. In der Studie erhielten 20 Patienten nach rückfälliger Stammzelltransplantation eine einmalige Infusion mit anti-CD19 CAR-T-Zellen ohne weitere Chemotherapie. Bei acht der Patienten kam es daraufhin zu einer Remission, in 6 Fällen komplett. Die Ansprechraten waren am höchsten bei akuter lymphatischer Leukämie: Hier war bei vier von fünf Patienten keine minimale Resterkrankung

(MRD) mehr nachweisbar. Die längste bislang andauernde Vollemission beträgt 30 Monate bei einem Patienten mit CLL. Bei keinem der in dieser Studie Behandelten entwickelte sich eine GvHD. Die Infusion von Anti-CD19 CAR-T-Zellen scheint somit für Patienten mit B-Zell-Malignomen eine Möglichkeit zur Eradizierung von bösartigen Zellen nach allogener Stammzelltransplantation zu sein.

Das *B-Zell-maturation-Antigen (BCMA)* zählt zur TNF-Superfamilie und nur auf Plasmazellen exprimiert. Beim multiplen Myelom ist es in 60–70 % der Fälle vorhanden und könnte sich daher als Zielstruktur für therapeutische Strategien eignen. In einer Phase-I-Studie wurden autologe T-Zellen von Myelompatienten genetisch so verändert, dass sie einen Anti-BCMA-chimerischen Antigenrezeptor exprimierten, über den die T-Zellen Myelomzellen erkennen und abtöten können [2]. Elf Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, bei denen im Median sieben Vortherapien fehlgeschlagen waren, erhielten zunächst einen Zyklus Chemotherapie zur Depletion endogener Leukozyten und dann ihre eigenen genetisch veränderten T-Zellen als Infusion in vier verschiedenen Dosierungen. Die zwei Patienten mit der höchsten Dosis wiesen auch das stärkste Ansprechen auf die Therapie auf, hatten aber auch die stärksten durch Zytokin-freisetzung hervorgerufenen Nebenwirkungen im Sinne eines Zytokin-release-Syndroms, u. a. mit Fieber, Tachykardie, Atemnot, Hypotonie und Koagulopathie. Von den sechs Patienten mit der nied-

rigsten Dosis hatte nur einer eine kurze partielle Remission von zwei Wochen, die anderen blieben aber zumindest stabil. Zum ersten Mal konnte gezeigt werden, dass CAR-T-Zellen auch bei fortgeschrittenem, intensiv vorbehandeltem Myelom hohe antitumorale Aktivität bis hin zur Vollremission haben können. Anti-BCMA-CAR-T-Zellen sind diesen Ergebnissen zufolge eine vielversprechende neue Therapieoption für diese Patienten.

## Kein Unterschied zwischen länger und kürzer gelagerten Blutkonserven

Während der gekühlten Lagerung von Erythrozytenkonzentraten könnte die Fähigkeit der Zellen, Sauerstoff zu den Geweben zu transportieren, beeinträchtigt werden. Bisher ist eine Lagerung bis zu 5–6 Wochen zulässig. Fraglich ist, ob diese Zeit verkürzt werden muss, was potenziell zu Versorgungsengpässen führen könnte. Diese Überlegungen führten dazu, zu dieser Frage eine prospektive kontrollierte, randomisierte Studie durchzuführen. Eingeschlossen wurden 290 Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren, die schwere Anämien ( $Hb \leq 5$  g/dl) mit erhöhten Blutlaktatwerten ( $\leq 5$  mM) aufwiesen [3]. Sie erhielten entweder nur 1–10 Tage oder zwischen 25 und 35 Tagen gelagerte Konserven. Laktatmessungen erfolgten bei Transfusionsbeginn bis 24 h danach. Primärer Endpunkt war eine Absenkung des Laktatpiegels unter 3 mM nach 8 h. Diesbezüglich unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signi-

Hier steht eine Anzeige.



fikant: Dieses Ziel wurde mit kurz vs. länger gelagerten Konserven in 58 % bzw. 61 % erreicht. Als weiteres Effektivitätskriterium wurde die Steigerung der Sauerstoffkonzentration im Gehirn mittels Nahinfrarotspektroskopie gemessen. Auch hier unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant, ebenso bzgl. des Status nach 30 Tagen. Somit folgern die Autoren, dass länger gelagerte Erythrozytenkonzentrate nicht weniger funktionsfähig sind als kürzer gelagerte. Diese Erkenntnisse können Relevanz für Regularien zu Lagerung von Erythrozytenkonzentraten weltweit haben.

### Warfarin zur Langzeitbehandlung von tumorassoziierten venösen Thrombosen

Die Standardbehandlung für Krebspatienten, die eine venöse Thrombose entwickeln, besteht bisher aus einer drei bis 6-monatigen Antikoagulationsbehandlung mit niedermolekularen Heparinen (LMWH). Da es wenig Daten dazu gibt, wie nach diesen 6 Monaten weiter behandelt werden soll, wurde eine randomisierte Studie bei 1502 Patienten mit tumorassoziierten Thrombosen durchgeführt [4]. Alle Patienten waren 6 Monate lang mit LMWH behandelt worden. Im Anschluss erhielten 763 Patienten weiterhin LMWH, bei 739 Patienten erfolgte eine Umstellung auf orale Warfarin-Therapie. Nach einem medianen Follow-up (ab VTE-Diagnose) von 11 Monaten betrug die kumulative Inzidenz schwerer Blutungen 2,6 % in der LMWH-Gruppe und 2,7 % in der Warfarin-Gruppe. Die kumulative Inzidenz von Blutungen insgesamt wurde 6,7 % vs. 7 % dokumentiert (LMWH vs. Warfarin). Auch die Rate rekurrenter Thrombosen unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (7,2 % für LWMH vs. 6,0 % für Warfarin; HR 0,70 [CI: 0,46–1,07;  $p = 0,10$ ]). Entsprechend fassten die Forscher zusammen, dass Warfarin in der Langzeitbehandlung eine akzeptable Alternative zu LMWH für Patienten mit tumorassoziierten Thrombosen und die kostengünstigere und für den Patienten angenehmere orale Therapie nicht schlechter sei als LWMH.

### Zielgerichtete Therapien in der Hämatonkologie

#### Perspektiven ohne Chemotherapie werden denkbar

##### AML

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine der häufigsten Formen adulter Leukämien. Bei ca. 30 % der AML-Patienten liegt eine Mutation des FLT3-Gens vor, was eine schlechte Prognose für die entsprechenden Patienten bedeutet: Die Erkrankungen verlaufen aggressiver und es kommt häufiger zu Rückfällen. Midostaurin ist ein experimenteller Multikinaseinhibitor, der u. a. mutiertes FLT3 hemmt. Eine multinationale Phase-3-Studie untersuchte, ob Zugabe von Midostaurin zur Standardchemotherapie die Überlebensraten verbessern kann [5]. 717 Erwachsene im Alter von 18 bis 60 Jahren mit neu diagnostizierter FLT3-mutierter AML wurden randomisiert und erhielten entweder Midostaurin oral oder Placebo zusätzlich zu Daunorubicin und Ara-C. Dem folgte eine einjährige Erhaltungstherapie mit Midostaurin. Nach einem medianen Follow-up von 57 Monaten war das Gesamtüberleben (OS) als primärer Endpunkt bei den Patienten, die zusätzlich zur Chemotherapie Midostaurin bekommen hatten, signifikant länger (74,7 vs. 26,0 Monate;  $p = 0,0076$ ). Die mediane Zeit bis zum Rückfall oder Tod betrug acht Monate im Midostaurin-Arm im Vergleich zu drei Monaten unter alleiniger Chemotherapie.

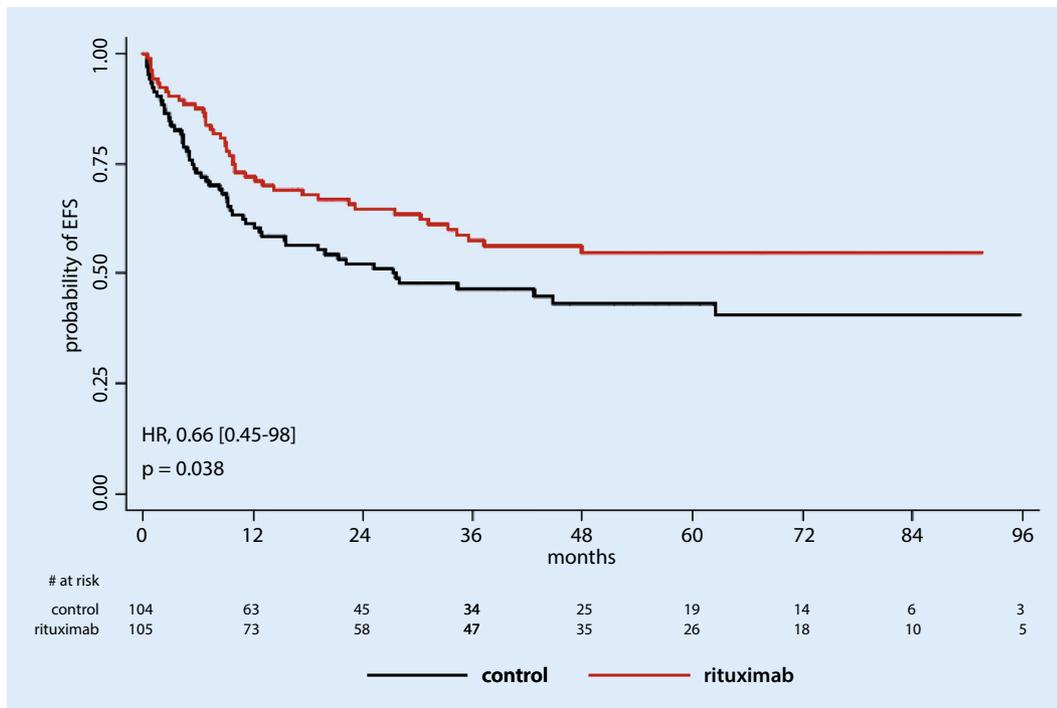
##### ALL

Seit vielen Jahren gehört der CD20-Antikörper Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie zur Standardtherapie bei B-Zell-Lymphomen. Im Jahr 2001 wurde die der Zulassung zugrunde liegende Studie, die den Einsatz des CD20-Antikörpers bei diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen untersucht hatte, auf der ASH-Tagung vorgestellt. Nun konnte eine neue Studie zeigen, dass Rituximab auch bei dem B-Zell-Vorläufer-ALL wirksam ist. Da das CD20-Antigen bei B-Vorläufer-ALL in 30–40 % der Fälle exprimiert wird, konnte vermutet wer-

den, dass der Antikörper hier ebenfalls wirksam sein würde. In die multizentrische, randomisierte Studie wurden von 2005 bis 2014 an 56 Zentren 220 ALL-Patienten zwischen 18 und 59 Jahren mit neu diagnostizierter CD20-positiver, Ph-negativer BCP-ALL aufgenommen. Die Behandlung erfolgte entweder nach dem von der pädiatrischen Onkologie inspirierten GRAALL-Protokoll ohne oder mit zusätzlicher Gabe von Rituximab zu definierten Zeitpunkten während Induktion, Reinduktion, Konsolidierung und Intensivierung [6]. Unter Abwägung individueller Risikofaktoren erfolgte bei Erreichen einer kompletten Remission und geeignetem Spender eine allogene Stammzelltransplantation (SCT).

Nach Induktion und ggf. Salvage-Reinduktion waren die Raten an kompletten Remissionen in Rituximab- und Kontrollarm vergleichbar (92 % vs. 91 %). Aber ein größerer Anteil der Patienten im Rituximab-Arm konnte einer allogenen SCT zugeführt werden (34 % vs. 20 %,  $p = 0,029$ ). Nach einem medianen Follow-up von 30 Monaten war außerdem bei Patienten im Rituximab-Arm die kumulative Inzidenzrate (CIR) von Rezidiven geringer (2-Jahres CIR: 18 % vs. 30,5 %;  $p = 0,02$ ). Dies resultierte auch in längerem ereignisfreiem Überleben (EFS) im Rituximab-Arm (2-Jahres EFS: 65 % vs. 52 %; HR = 0,66 [0,45–0,98];  $p = 0,038$ ; **Abb. 1**). Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren unterschied sich im Gesamtkollektiv nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (71 vs. 64 %;  $p = 0,095$ ), wohl aber, zugunsten von Rituximab, wenn der Verlauf von Patienten nach Transplantation nicht berücksichtigt wird (74 vs. 63 %;  $p = 0,018$ ).

Rituximab wurde gut vertragen, mit nur einem leichten Trend zu mehr Infektionen. In der Rituximab-Gruppe kam es signifikant seltener zu Hypersensitivitätsreaktionen auf Asparaginase. Dies lässt vermuten, dass Rituximab durch B-Zell-Suppression auch die Bildung von Asparaginase-Antikörpern unterdrückt. Nach Ansicht der Experten vor Ort wird diese Studie, die als erstes Abstract in der Plenarsitzung vorgestellt wurde, den Therapiestandard bei BCP-ALL ändern.



**Abb. 1** ◀ Für die Patienten im Rituximab-Arm ergab sich ein signifikant längeres ereignisfreies Überleben. (Nach [6])

## Multiples Myelom

Einer der weltweiten Therapiestandards für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom (R/R MM) ist die Kombination aus dem Immunmodulator Lenalidomid (Revlimid®) und Dexamethason, die beide oral gegeben werden können. Um die Wirksamkeit zu steigern, kann ein Proteasominhibitor zugegeben werden. Bis jetzt stehen Proteasominhibitoren wie Bortezomib oder Carfilzomib nur als intravenöse oder subkutane Formulierungen zur Verfügung. Ixazomib ist der erste oral zu applizierende Vertreter dieser Klasse. Eine Phase-3-Studie (TOURMALINE-MM1) untersuchte seine Wirksamkeit [7]. 722 Patienten mit R/RMM wurden randomisiert für Lenalidomid/Dexamethason (RD) plus Placebo oder Ixazomib an den Tagen 1, 8 und 15 eines Zyklus (IRD) bis zum Progress oder dem Auftreten intolerabler Nebenwirkungen. Zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse nach einem medianen Follow-up von 15 Monaten betrug das mediane PFS 20,6 vs. 14,7 Monate (IRD vs. Placebo-RD;  $p = 0,012$ ). Durch Ixazomib erhöhte sich die Toxizität der Behandlung im Vergleich zu RD nur geringfügig. Bei 68 % vs. 61 % der Patienten kam es zu schweren, aber

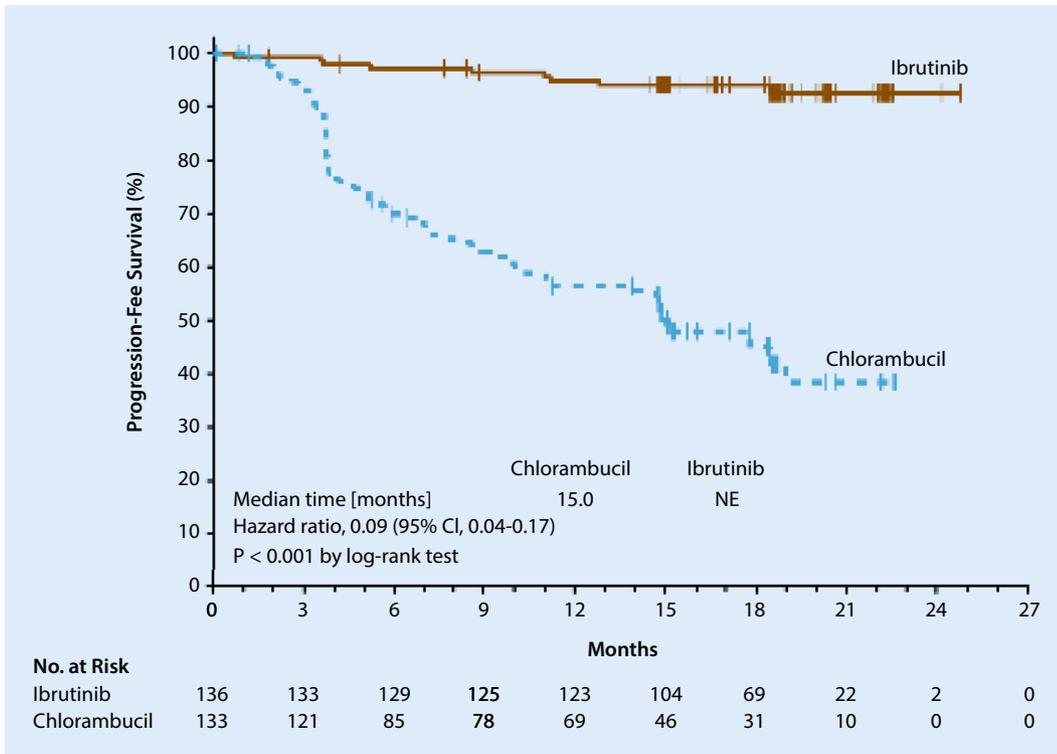
nicht lebensbedrohlichen Nebenwirkungen. Von der FDA wurde Ixazomib bereits im November zugelassen. Damit steht für R/R MM jetzt eine wirksame und ausschließlich orale Dreierkombination unter Einschluss eines Proteasominhibitors zur Verfügung.

## Chronisch-lymphatische Leukämie

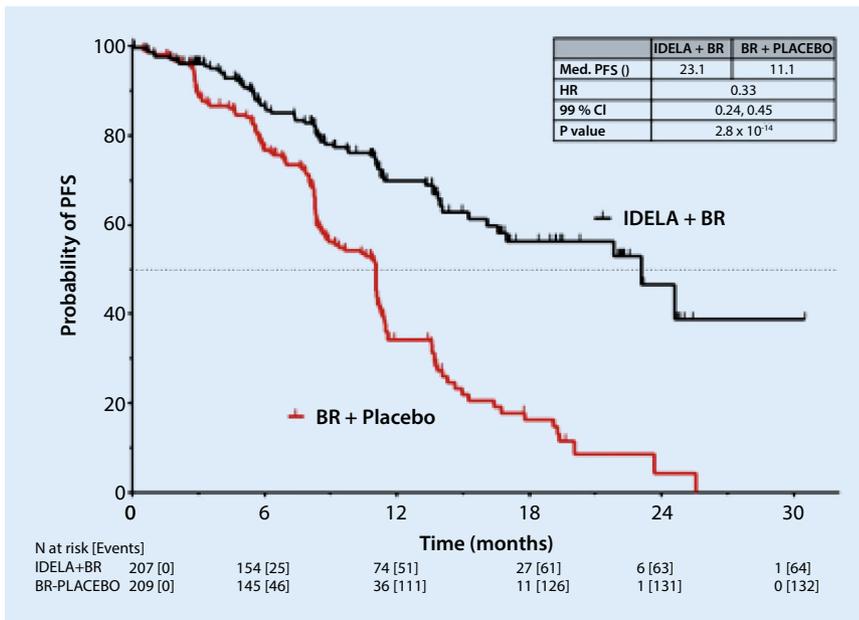
### Ibrutinib „first line“ wirksamer als Chlorambucil

Das Arsenal an wirksamen Medikamenten zur Behandlung der CLL ist mittlerweile beträchtlich. Nach den Empfehlungen der deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) werden sie in Abhängigkeit von Alter und Gesamtgesundheitszustand des Patienten sowie vom Mutationsstatus eingesetzt. Auf drei Studien zur CLL, die mit neuen Substanzen beachtliche Ergebnisse ausweisen, wurde während des ASH-Kongresses besonders hingewiesen. Sie könnten zu Ergänzungen der DCLLSG-Empfehlungen führen, nach denen etwa der BTK-(Brutons-Tyrosinkinase-)Inhibitor Ibrutinib erst in der Zweitlinientherapie oder nur bei ungünstigem Mutationsprofil schon „first line“ verwendet werden sollte. Eine

randomisierte Phase-3-Studie (RESONATE-2) legt nun nahe, Ibrutinib besonders bei älteren Patienten bereits in der Erstlinientherapie einzusetzen [8]. Hier wurden 269 Patienten über 65 Jahre (median 73 Jahre) mit zuvor noch nicht behandelter CLL/SLL mit täglich Ibrutinib oder mit Chlorambucil an den Tagen 1 und 15 eines 28-tägigen Zyklus bis zur Progression behandelt. Nach einem medianen Follow-up von 18,4 Monaten hatte Ibrutinib den Auswertungen zufolge das Risiko für Progression oder Tod um 91 % gesenkt (HR 0,09; 95 % CI: 0,04–0,17;  $p < 0,0001$ ; **Abb. 2**). Nach zwei Jahren lebten noch 97,8 % im Ibrutinib- vs. 85,3 % im Chlorambucil-Arm. Insgesamt zeigen 90,4 % vs. 35,3 % der Patienten ein Therapieansprechen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 17,4 vs. 7,1 Monate für Ibrutinib vs. Chlorambucil. Ibrutinib verbesserte auch signifikant die Knochenmarkfunktion mit anhaltendem Anstieg des Hb-Werts und der Thrombozytenzahlen. An Nebenwirkungen traten unter Ibrutinib am häufigsten ( $\geq 20$  %) Diarrhö, Fatigue, Husten und Übelkeit auf, unter Chlorambucil Übelkeit, Fatigue, Neutropenie, Anämie und Erbrechen. Therapieabbrüche aufgrund der Nebenwirkungen waren im Ibrutinib-Arm seltener (9 % vs. 23 %).



**Abb. 2** ◀ Das progressionsfreie Überleben war für die Patienten im Ibrutinib-Arm signifikant länger als für diejenigen im Chlorambucil-Arm. (Nach [8])



**Abb. 3** ▲ Das vom unabhängigen Review-Komitee ermittelte PFS war in der Idelalisib-Gruppe signifikant länger. (Nach [9])

### Idelalisib-„boosted“-Effekt von Standardschema

Als Late-breaking-Abstract wurde eine Studie präsentiert, in der eine zielgerichtete Therapie mit Idelalisib bei älteren CLL-Patienten zu so deutlichen Ver-

besserungen der Überlebensergebnisse führte, dass sie frühzeitig entblindet wurde [9]. Idelalisib ist der erste PI3k-δ-Inhibitor und in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von rezidivierender CLL zugelassen, bei Risikopatienten auch schon zur Erstlinientherapie. In

der placebokontrollierten randomisierten Phase-3-Studie wurden 416 Patienten mit Bendamustin und Rituximab (BR) plus Placebo oder plus 2-mal täglich Idelalisib behandelt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), zu den sekundären Endpunkten gehörte u. a. das Gesamtüberleben (OS). Bei einer vorher geplanten Interimsanalyse betrug das PFS in der Idelalisib-Gruppe 23 Monate im Vergleich zu nur 11 Monaten im BR-Arm (▣ Abb. 3). Aufgrund dieser überdeutlichen Ergebnisse empfahl das unabhängige Review-Komitee, die Studie zu entblinden. Das Sicherheitsprofil der BR-Idelalisib-Kombination entsprach dem aus früheren Studien. An Toxizität fielen besonders Neutropenien und Anämien auf. Eine Dosisreduktion erfolgte in 11 %, ein Therapieabbruch in 26 % der Fälle, im Vergleich zu 6 und 13 % unter BR.

### Venetoclax durchbricht Apoptosehemmung

Eine weitere Studie verzeichnete sogar bei Patienten mit rezidivierender, refraktärer CLL (R/R CLL) und prognostisch ungünstiger 17p-Deletion mit einer zielge-

richteten Therapie ohne Chemotherapie gute Erfolge. Venetoclax ist ein oraler Inhibitor des antiapoptischen Proteins BCL2, der in CLL-Zellen, die unabhängig von p53 sind, unmittelbar die Apoptose einleitet. In der einarmigen, multizentrischen Phase-2-Studie erhielten 107 Patienten einmal täglich Venetoclax [10]. Über einen Zeitraum von 5 Wochen wurde dabei die Dosis nach und nach von 20 mg auf 400 mg erhöht. Bei gleichzeitig durchgeführter Prophylaxe eines Tumolyse-syndroms erfolgte die Weiterbehandlung mit 400 mg bis zur Progression. Die von einem unabhängigen Review-Komitee ermittelte Gesamtansprechrate, der primäre Studienendpunkt, betrug 79,4 %. Bei 85 % der Responder hielt das Ansprechen über 12 Monate an, bei über 20 % konnten nach der Therapie keine Leukämiezellen mehr detektiert werden. Bei mehr als 10 % aller Patienten führte die Therapie zu einem tiefen Ansprechen mit keiner oder nur minimaler Resterkrankung im Knochenmark. Das Nutzen-Risiko-Profil war günstig: Die Inzidenz von Neutropenien und Infektionen entsprach der bei Chemo-/Immuntherapie in der Erstlinienbehandlung. Für die Autoren ist Venetoclax eine attraktive Komponente für neue Kombinations- oder Sequenztherapien bei del(17p) CLL.

## Korrespondenzadresse

### Dr. A. Junker

Sellscheid 100, 42929 Wermelskirchen,  
Deutschland  
mail@annette-junker.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A. Junker gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Kochenderfer JN et al (2015) Allogeneic T-cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor cause remissions of B-cell malignancies that progress after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation without causing graft-versus-host disease. ASH (abstr 99)
2. Kochenderfer JN et al (2015) Remissions of Multiple Myeloma during a First-in-Humans Clinical Trial of T Cells Expressing an Anti-B-Cell Maturation

Antigen Chimeric Antigen Receptor. ASH (abstr. LBA-1)

3. Cserti-Gazdewich C et al (2015) Tissue oxygenation by transfusion in severe anemia with lactic acidosis (TOTAL): a prospective, randomized, non-inferiority trial of blood storage duration. ASH (abstr 769)
4. Chai-Adisaksopha C et al (2015) Switching to warfarin after 6-month completion of anticoagulant treatment for cancer-associated thrombosis. ASH (abstr 430)
5. Stone RM et al: The Multi-Kinase Inhibitor Midostaurin (M) Prolongs Survival Compared with Placebo (P) in Combination with Daunorubicin (D)/Cytarabine (C) Induction (ind), High-Dose C Consolidation (consol), and as Maintenance (maint) Therapy in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients (pts) Age 18–60 with FLT3 Mutations (muts): An International Prospective Randomized (rand) P-Controlled Double-Blind Trial. ASH 2015 (abstr 6)
6. Maury S et al (2015) Addition of rituximab improves the outcome of adult patients with CD20-positive, Ph-negative, B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. ASH (Plenary Session, abstr 1)
7. Moreau P et al (2015) Ixazomib, an Oral Proteasome Inhibitor, in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone (IRd), Significantly Extends Progression-Free Survival for Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: The Phase 3 TOURMALINE-MM1 Study (NCT01564537). ASH (abstr 727)
8. Tedeschi A et al (2015) Results from the international, randomized phase 3 study of Ibrutinib versus chlorambucil in patients 65 years and older with treatment-naïve CLL/SLL (RESONATE-2™). ASH (abstract 495)
9. Zelenetz AD et al (2015) Idelalisib plus bendamustine and rituximab (BR) is superior to BR alone in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase 3 randomized double-blind placebo-controlled study. ASH (abstract LBA-5)
10. Stilgenbauer S et al (2015) Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) Monotherapy Induces Deep Remissions, Including Complete Remission and Undetectable MRD, in Ultra-High Risk Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia with 17p Deletion: Results of the Pivotal International Phase II Study. ASH (abstract LBA-6)

Hier steht eine Anzeige.

