kurz notiert

CAR-T-Zellen bei akuter lymphatischer Leukämie: Beeindruckende Erfolge in hoffnungslosen Fällen

Über die weltweit größten Erfahrungen im Einsatz von T-Zellen mit chimerem Antigenrezeptor (CAR-T-Zellen) verfügt das Team um Stephan A. Grupp, Philadelphia, PA/USA. Auf dem 21. Kongress der European Hematology Association (EHA) in Kopenhagen präsentierte Grupp die Ergebnisse bei 59 Kindern und jungen Erwachsenen im Alter von 20 Monaten bis 24 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). 39 Patienten waren zuvor erfolglos mit Stammzelltransplantation behandelt worden. 12 hatten einen vorangegangenen ZNS-Befall. Innerhalb von einem Monat erreichten 55 von 59 Patienten (93 %) eine komplette Remission. Nach einer medianen Beobachtungszeit von zwölf Monaten verblieben 34 Patienten in kompletter Remission. Nur sechs Patienten wurden anschließend allogene transplantiert. „Der Therapieerfolg ist also überwiegend auf die T-Zellen zurückzuführen“, erläuterte Grupp. 79 % der Patienten überlebten ein Jahr. Zwei Patienten leben derzeit vier bzw. fünf Jahre nach der Behandlung rezidivfrei. Bei Patienten mit ZNS-Befall wurde die Leukämie ebenso gut kontrolliert, es kam zu keinem Rückfall.

Für den Therapieerfolg ist es wichtig, dass die infundierten T-Zellen wenigstens sechs Monate im Körper verbleiben und dort die Tumorzellen beseitigen. Wenn dies der Fall ist, haben die Patienten gute Aussichten. „Wir haben bisher keine Rückfälle nach über einem Jahr gesehen“, so Grupp.

Beim Therapieversagen unterschied Grupp Nicht-Ansprechen, CD19-positive Rückfälle und CD19-negative Rückfälle; bei CD19-negativen Rückfällen gelingt es dem Tumor erneut, das Antigen zu verstecken und sich dem T-Zell-Zugriff zu entziehen. Letzteres Phänomen wird bei zwei Dritteln der Rezidive beobachtet und stellt das größte Problem dar.

Die Behandlung ist logistisch aufwändig, sie wird zu Beginn vermutlich sehr teuer sein und sie geht mit massiven, aber beherrschbaren Nebenwirkungen einher. Eine ernste Nebenwirkung besteht in einem Zytokin-Sturm („cytokine release syndrome“), der bei Kindern mit ALL nahezu regelhaft auftritt und bei etwa einem Viertel der Patienten so heftig ausfällt, dass Intensivmaßnahmen (hämodynamische Unterstützung und Beatmung) notwendig werden. Therapeutisch als effektiv hat sich der IL-6R-Antikörper Tocilizumab erwiesen.

Darüber hinaus kommt es kurzfristig zu einer reversiblen Neurotoxizität. Außerdem bedingt die Therapie eine B-Zell-Aplasie mit entsprechender Immunschwäche, welche die Gabe von Immunglobulinen notwendig macht.

Dirk Einecke

das Risiko für die klonale Selektion von Krebszellen minimiert und die Toxizität eine gewisse Zeit lang verhindert werden kann. Nachteil sei, dass die Möglichkeit verpasst werde, noch vor der Entstehung resistenter Subklone zu behandeln.

Als Beispiel nannte Martin eine seiner Studien mit 38 Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, sondern als Erstlinientherapie eine Kombination aus Lenalidomid und Rituximab [Ruan J et al. N Engl J Med. 2015;373(19):1835-44]. Nach einem medianen Follow-up von 30 Monaten lag die Gesamtansprechrate bei 92 %, die Rate für ein komplettes Ansprechen bei 64 %. Die Überlebensrate nach zwei Jahren betrug 97 %. 85 % der Patienten waren nach diesem Zeitraum noch progressionsfrei.

Peter Leiner

Therapieoption bei Älteren mit Lymphom geprüft

Ältere Lymphompatienten, also Patienten im Alter über 60 Jahre, werden in klinischen Studien kaum berücksichtigt. Die in den Studien geprüften Therapieregimes sind entsprechend bei Älteren mit höheren Toxizitäten assoziiert. So liegt nach Anga-

ben von Peter Borchmann, Köln, die therapieassoziierte Mortalität (TRM) bei Hodgkin-Lymphom-Patienten, die das Regime BEACOPP (Cyclophosphamid, Etoposid, Doxorubicin, Procarbazine, Vincristin, Bleomycin, Prednison) erhalten, bei 21 %. Unter dem Regime ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) liege es zwischen 18 und 25 %, was inakzeptabel sei, so Borchmann. „Unsere Lehrbuchempfehlungen sind für Patienten über 60 Jahre nicht sicher.“ Zudem seien die Ergebnisse zum Parameter „Überleben“ unzureichend. So betrage etwa das 5-Jahres-FFS („failure free survival“) mit ABVD 48 % bei Hodgkin-Patienten über 60 Jahre.

Bisherige Studien haben zwar gezeigt, dass das CHOP-Schema von Patienten mit einem Non-Hodgkin- oder einem Hodgkin-Lymphom gut vertragen wird. Allerdings fehlen kontrollierte Daten. Für eine chemotherapiefreie Strategie, etwa nur eine Monotherapie mit einem PD-1-Hemmer, sind die bisherigen Studienergebnisse nicht „schlecht“ genug.

Eine Option für eine erfolgreichere Primärbehandlung könnte eine Therapie auf Basis von Brentuximab vedotin sein. Die Strategie wird jetzt in der B-CAP-Studie in Phase II bei Patienten ab 60 mit Erstdiagnose Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium geprüft, wie Borchmann berichtete. In dem einen Studienarm mit 20 Patienten wird das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab vedotin allein verabreicht, im anderen Arm werden 50 Patienten nach dem B-CAP-Schema behandelt; B-CAP ist eine Abwandlung von CHOP und besteht aus Brentuximab vedotin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison. Primärer Endpunkt der Studie ist die objektive Ansprechrate (ORR), definiert als Anteil der Patienten, die nach sechs Zyklen Chemotherapie im zentralen Restaging ein komplettes Ansprechen, ein komplettes Ansprechen mit residuellen Veränderungen oder ein partielles Ansprechen erreicht haben. Borchmann wies darauf hin, dass die Studie der German Hodgkin Study Group und der Nordic Lymphoma Group in Deutschland allein nicht realisierbar sei, sondern nur international.

Peter Leiner

Best Abstracts: innovative Studien mit Myelom- und ALL-Patienten

Zwei innovative Therapiestudien wurden in die Kategorie „Best Abstracts“ während des Presidential Symposiums aufgenommen. In der Studie TOWER konnte bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Philadelphia-Chromosom-negativer B-Zell-Vorläufer-ALL mithilfe des Antikörper-Konstrukts Blinatumomab das Gesamtüberleben signifikant verlängert werden [Topp MS et al. EHA. 2016; Abstr S149]. Verglichen wurde die Blinatumomab-Behandlung mit einer Standardchemotherapieoption, etwa nach dem FLAG-Protokoll plus/minus Anthracyclin. Insgesamt 405 Patienten nahmen an der Studie teil, 271 wurden mit Blinatumomab behandelt, das als kontinuierliche intravenöse Infusion verabreicht wird. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Wie Max Topp, Würzburg, berichtete, ist TOWER die erste Studie, in der gezeigt werden konnte, dass in dieser Patienten-Gruppe mit einer Immuntherapie im Vergleich zur Standardchemotherapie das Überleben verbessert wird. Das mediane Gesamtüberleben lag in der Verumgruppe bei 7,7 Monaten, in der Vergleichsgruppe bei 4,0 Monaten (Hazard Ratio 0,71; stratifizierte Log-rank-Analyse: $p = 0,012$).

In der zweiten Studie (POLLUX) mit insgesamt 569 Patienten wurde die Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers Dara-