PJP-Prophylaxe und eines CMV-Monitorings noch weiter verbessern lassen, vermutet Zelenetz. Auf Basis der neuen Daten ist das Regime mit BR plus Idelalisib bei der r/r CLL nach seinen Worten als wichtige Therapieoption zu werten.

Lenalidomid-Erhaltungstherapie: Therapeutischer Fortschritt bei der CLL

CLL-Patienten mit minimaler Resterkrankung (MRD, „minimal residual disease“) nach Erstlinien-Immunchemotherapie haben eine ungünstige Prognose und sollten deshalb intensiver behandelt werden. In der Phase-III-Studie CLL M1 der Deutschen CLL Studien Gruppe hat sich die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid aufgrund der ausgeprägten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) als effektive Option in diesem Hochrisikokollektiv erwiesen [Fink A et al. ASH. 2016; Abstr 229].

In die Studie seien 89 fitte CLL-Patienten aufgenommen worden, die aufgrund ihres MRD-Wertes ($\geq 10^{-2}$ Leukämiezellen) oder ihrer Zytogenetik (del[17p], TP53, unmutiertes IgVh [„Immunoglobulin heavy-chain variable-region gene“]) in Kombination mit einem MRD-Level von $\geq 10^{-4}$ bis $< 10^{-2}$ durch ein hohes Progressionsrisiko charakterisiert gewesen seien, berichtete Anna Fink, Köln. Sie wurden nach einer Erstlinientherapie mit Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab (FCR), FR, FC oder Bendamustin/Rituximab im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid oder Placebo zugeteilt. Lenalidomid wurde initial in einer Dosis von 5 mg täglich verabreicht, diese dann bis auf 15 mg täglich hochtitriert. Je nach MRD-Wert war eine weitere Dosisescalation auf 20 mg möglich.

In der derzeit noch laufenden Studie wurden bislang median elf Zyklen Lenalidomid verabreicht. Bei 80 % der Verumpatienten war eine Eskalation der Lenalidomid-Dosis bis auf 10 mg pro Tag möglich; die Zieldosis von 15 mg wurde jedoch bei weniger als der Hälfte erreicht. Im Median betrug die Tagesdosis in der Studie 9,1 mg. Bei knapp einem Drittel der Patienten im Lenalidomid-Arm musste die Erhaltungstherapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden. Im Placeboarm war ein Pro-

kurz notiert

JAK-Inhibition bei MF: Spät eingesetzt weniger wirksam

Patienten mit Myelofibrose (MF), deren Erkrankung weiter fortgeschritten ist, sprechen im klinischen Alltag schlechter auf den Januskinase(JAK)-Inhibitor Ruxolitinib an als Patienten mit noch nicht stark ausgeprägter Splenomegalie oder Symptomlast. Das belegt eine italienische Beobachtungsstudie mit 408 MF-Patienten [Palandri F et al. ASH. 2016; Abstr 1128]. Multivariat korrelierte das Milzansprechen negativ mit folgenden Faktoren, die vor Beginn der Behandlung bestimmt worden waren:

- ▶ einer ausgeprägten Splenomegalie (Odds Ratio [OR] 0,49, 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,27–0,91; $p = 0,024$),
- ▶ einer Transfusionsabhängigkeit (OR 0,54, 95 %-KI 0,32–0,90; $p = 0,017$),
- ▶ einer Verzögerung des Behandlungsbeginns ≥ 2 Jahre (OR 0,61, 95 %-KI 0,33–0,94; $p = 0,028$) und
- ▶ einer titrierten Dosis von Ruxolitinib < 10 mg (2-mal/Tag).

Folgende Faktoren waren mit einem schlechteren Symptomansprechen assoziiert:

- ▶ eine Verzögerung des Behandlungsbeginns ≥ 2 Jahre (OR 0,54, 95 %-KI 0,29–1,02; $p = 0,056$) und
- ▶ ein zu Therapiebeginn hoher Gesamtsymptomwert ≥ 20 in der Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF; OR 0,25, 95 %-KI 0,13–0,47; $p < 0,001$).

Nicht zu lange mit der Therapie warten und auf eine Dosis gemäß Zulassung auftitrieren, empfiehlt Francesca Palandri, Bologna, Italien. *Friederike Klein*

Bericht von der 58. Jahrestagung der American Society of Hematology vom 3. bis 6. Dezember in San Diego, CA/USA

kurz notiert

Überleben bei Rituximab-refraktärem FL verlängern

In der Primäranalyse der offenen Phase-III-Studie GADOLIN war die Therapie Rituximab-refraktärer indolenter Non-Hodgkin-Lymphome mit Obinutuzumab plus Bendamustin in der Induktion und anschließender Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab mit einem Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) gegenüber Bendamustin alleine assoziiert. Die aktualisierte Analyse mit einer um etwa 10 Monate längeren Beobachtungszeit weist jetzt auch auf einen Überlebensvorteil der Kombination hin [Cheson B et al. ASH. 2016; Abstr 615]. Von insgesamt 413 randomisierten Patienten waren 335 an einem follikulären Lymphom (FL) erkrankt. Bei dieser Subgruppe war das mediane Gesamtüberleben (OS) zum jetzigen Auswertungszeitpunkt noch nicht erreicht, während es im Kontrollarm bei 53,9 Monaten lag (Hazard Ratio [HR] 0,58, 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,39–0,86; $p = 0,0061$). In der Gesamtkohorte war das mediane Überleben dagegen in beiden Armen noch nicht erreicht, das PFS mit median 25,8 Monaten weiter signifikant länger als unter Bendamustin alleine (14,1 Monate; HR 0,57, 95 %-KI 0,44–0,73; $p < 0,0001$). In der FL-Subgruppe war der PFS-Unterschied ähnlich (25,3 vs. 14,0 Monate; HR 0,52, 95 %-KI 0,39–0,69; $p < 0,0001$). *Friederike Klein*

Bericht von der 58. Jahrestagung der American Society of Hematology vom 3. bis 6. Dezember in San Diego, CA/USA

gress bei 44,8 % der Patienten Hauptgrund für den Therapieabbruch (Lenalidomid: 7,1 %).

Progressionsrisiko um mehr als 80 % gesenkt

„Beim PFS als primärem Endpunkt gab es nach einem Follow-up von median 17,5 Monaten einen großen Unterschied zugunsten von Lenalidomid“, berichtete Fink. Im Placeboarm betrug das PFS median 13,3 Monate; unter Lenalidomid ist der Median des PFS noch nicht erreicht. Damit führte die Erhaltungstherapie unabhängig vom MRD-Level zu einer Risikoreduktion für einen Progress um relativ mehr als 80 % (HR 0,148; $p < 0,00001$). Das „Data Safety Monitoring Board“ hat aufgrund der positiven Daten die Entblindung der Studie und die Fortführung der aktiven Erhaltungstherapie empfohlen.

Beim Gesamtüberleben gibt es derzeit noch keinen Unterschied zwischen beiden Armen. Bislang sind ein Patient im Lenalidomid-Arm und zwei Patienten unter Placebo verstorben. Fink wies darauf hin, dass eine Konversion zur MRD-Negativität nur im Verumarm beobachtet wurde.

Die Lenalidomid-Therapie ging erwartungsgemäß mit mehr Neutropenien (30,4 vs. 3,4 %), gastrointestinalen (55,4 vs. 27,6 %) und ZNS-Nebenwirkungen (30,4 vs. 13,8 %) sowie Hautreaktionen (60,7 vs. 27,6 %) einher, die jedoch meist leichtgradig ausfielen. Infektionen und thromboembolische Ereignisse waren im Vergleich zu Placebo nicht gehäuft. Letzteres führte Fink darauf zurück, dass die Patienten prophylaktisch niedrig dosierte Acetylsalicylsäure oder eine Antikoagulation erhielten.

Nutzen auch in der Second-Line

Auch nach Zweitlinientherapie verbessert die Lenalidomid-Erhaltung die Prognose von CLL-Patienten deutlich. Dafür spricht