

### Obinutuzumab-Kombination bei CLL

Der Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab kombiniert mit Chlorambucil ist bei CLL wirksamer als Chlorambucil alleine. Jetzt liegen vorläufige Daten zur Kombination mit Bendamustin vor.

In der nicht randomisierten Phase IIIb-Studie GREEN wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Obinutuzumab alleine oder in Kombination mit Chemotherapie bei therapienaiven Patienten wie auch in der rezidierten oder therapierefraktären Situation bei CLL untersucht. Dabei sollen Strategien verglichen werden, um die Häufigkeit infusionsassoziierter Reaktionen (IRR) bei der ersten Infusion des Antikörpers zu verringern.

In der Subgruppe von 158 bisher nicht behandelten Patienten (1 SLL, 84 nicht fit), die sechs 28-tägige Zyklen mit Obinutuzumab und Bendamustin (G-B) erhielten, war die Kombination weitgehend verträglich und Nebenwirkungen beherrschbar, erklärte Stephan Stilgenbauer, Ulm. Die Hälfte der Patienten entwickelten Grad-3/4-Neutropenien und 12,7% eine Infektion Grad 3–5. Andere schwere Nebenwirkungen des Grads 3–5 waren Thrombozytopenien (12,7%) und Tumorlysesyndrome (10,1%). Insgesamt wurden vier Todesfälle direkt der Studienmedikation zugeschrieben. Die Rate der IRR lag bei 55,7%. 26 Patienten (16,5%)

brachen die Therapie vorzeitig wegen Nebenwirkungen ab.

Was Stilgenbauer optimistisch stimmte, waren die hohen Ansprechraten mit einem Gesamtansprechen von 78,5% und einem kompletten Ansprechen von 32,3%, die bei fiten und nicht fiten Patienten gleichermaßen erzielt wurden, sowie eine Freiheit von einem minimalen Residuum (MRD) bei 58,9% der Patienten nach der Blutanalyse und 27,8% nach dem Knochenmarkbefund (Intention-to-treat-Daten). Bei Auswertung nur der Patienten, für die entsprechende Untersuchungsergebnisse vorlagen, lagen die Raten sogar bei 91,2% und 70,3%. Das progressionsfreie Überleben war noch nicht auswertbar, die Studie wird fortgesetzt.

### Frakturrisiko bei unbehandelter CLL

Bei einer frühen Phase einer CLL wird häufig zunächst auf eine Therapie verzichtet. Das hat bei den oft älteren Patienten Folgen, berichtete Adam J. Olszewski, Providence, RI/USA: Sie haben nach einer Auswertung der US-amerikanischen SEER-Versicherungsdaten ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko [Olszewski AJ et al. ASH. 2015, Abstr 878]. Basis waren Daten von 21.015 Patienten mit CLL in einem medianen Alter von 77,5 Jahren (56% männlich). Die mediane Zeit von der Diagnose bis zur ersten Therapie betrug 5,8 Jahre. In dieser Zeit erlitten 1.690 Patienten (8%) eine Fraktur, wobei die Inzidenz bei Männern geringer war als bei Frauen (16,7 vs. 34,7 pro 1.000 Personenjahre). Adjustiert um andere Einflussfaktoren ergab sich beim Vergleich einer altersentsprechenden Kohorte eine klare Risikoerhöhung für Frakturen (HR 1,42, 95%-KI 1,34–1,51) – auch bei den Männern. Das bestätigte sich im Einzelnen für Frakturen von Becken, Wirbelsäule und Hüfte, nicht aber Femur. Die kumulative Frakturinzidenz stieg mit der Dauer der Nichtbehandlung nach Erstdiagnose an und betrug nach fünf Jahren 6,3% und nach zehn Jahren 8,5%. Bei höherem Lebensalter, bei Frauen, bei schlechtem Allgemeinzustand und bei anamnestisch bekannten Frakturen lag die kumulative Inzidenz noch deutlich höher. Die gefundenen Frakturraten entsprechen denen bei manifester Osteoporose, bei einer Watch-and-Wait-Strategie sollte daher über ein aktives Management zur Knochengesundheit nachgedacht werden, regte Olszewski an.

### kurz notiert

#### Antikörpertherapie beim multiplen Myelom

Die Kombination Lenalidomid/Dexamethason (LenDex) ist bei vorbehandelten Patienten mit multiplen Myelom (MM) eingesetzte effektive Rezidivtherapie. Dieser Standard wird zunehmend mit neuen Substanzen kombiniert, um den Therapieerfolg von MM-Patienten weiter zu verbessern. In einer Phase-II-Studie hat das Tripelregime mit LenDex und dem monoklonalen Antikörper Daratumumab jetzt zu einer hohen Rate tiefer und lang anhaltender Remissionen geführt [Plesner T et al. ASH. 2015; Abstr. 507]. Daratumumab richtet sich gegen das auf Myelomzellen stark exprimierte Oberflächenmolekül CD38 und führt über verschiedene Mechanismen wie antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) und Apoptose zum Zelltod, so Torben Plesner, Vejle, Dänemark. Außerdem wirken die Antikörper immunmodulatorisch und kann regulatorische T-Zellen, B-Zellen und Monozyten eliminieren, die sonst die zytotoxische T-Zellantwort gegen Myelomzellen blocken. Die Phase-II-Studie GEN503 umfasste 32 rezidierte MM-Patienten nach mindestens einer Vortherapie, die zusätzlich zu Len/Dex Daratumumab (16 mg/kg) in den ersten zwei Zyklen 8-mal als wöchentliche Infusion, in Zyklus 3–6 alle zwei Wochen und anschließend monatlich erhielten. Insgesamt sprachen 81% der Teilnehmer auf die Daratumumab-basierte Therapie an. In acht Fällen handelte es sich um eine stringente komplette Remission (sCR), was Plesner als „beeindruckend“ wertete. Weitere drei Patienten sprachen mit einer CR, neun mit einer sehr guten partiellen Remission an. Alle Remissionen traten rasch innerhalb eines Monats ein und wurden im weiteren Verlauf tiefer. Die mediane Ansprechdauer ist derzeit noch nicht erreicht. Auch das mediane progressionsfreie Überleben sei noch nicht erreicht. Die 18-Monats-Rate betrage 72%, die für das Gesamtüberleben liege bei 90%.

Die Dreierkombination erwies sich als sicher: Neue Sicherheitssignale durch die Addition von Daratumumab zu LenDex wurden nicht identifiziert. Nur drei der 22 Patienten beendeten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen. Am häufigsten traten Neutropenie, Husten, Diarrhö und Muskelkrämpfe auf. Bei 56% der Patienten wurden niedriggradige Infusionsreaktionen beobachtet, die nach Plesner bei Prämedikation jedoch gut beherrschbar waren. Aufgrund des positiven Nutzen-Risiko-Profiles wird die Kombination mit LenDex plus Daratumumab jetzt in zwei Phase-III-Studien bei rezidierten und refraktären sowie neu diagnostizierten MM-Patienten weiter geprüft.

*Katharina Arnheim*

### CML: Eine anhaltend tiefe Remission erreichen und behalten

Nach dem bedeutsamen Erfolg der Therapie der chronisch myeloischen Leukämie (CML) mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) wird jetzt in vielen Studien untersucht, ob und unter welchen Bedingungen es möglich ist, die Therapie abzusetzen. Prognostisch relevante Faktoren, aber auch technische Fragen zur tiefen Remission sind ebenfalls Gegenstand der Forschung. Noch ist nicht definiert, wie lange ein wie tiefes Ansprechen ausreicht, um einen Absetzversuch auch außerhalb von Studien zu wagen. Aber es können zunehmend Biomarker identifiziert werden, die für das Erreichen einer dauerhaften tiefen molekularen Remission (Reduktion der BCR-ABL-Konzentrationen um vier [MR<sup>4</sup>: BCR-ABL<sup>IS</sup> ≤ 0,01%] oder viereinhalb log-Stufen [MR<sup>4.5</sup>: BCR-ABL<sup>IS</sup> ≤ 0,0032%]) eine Rolle spielen.

### Transkript bedeutsam

Die BCR-ABL-Transkripttypen b3a2 (e14a2) und b2a2 (e13a2) sind prognostisch bedeutsam, betonte Preteesh Jain, Houston, TX/USA [Jain P et al. ASH. 2015; Abstr 598]. Nach Daten von 481 neu diagnostizierten Patienten mit CML, die im Rahmen