

B-Zell-Lymphom

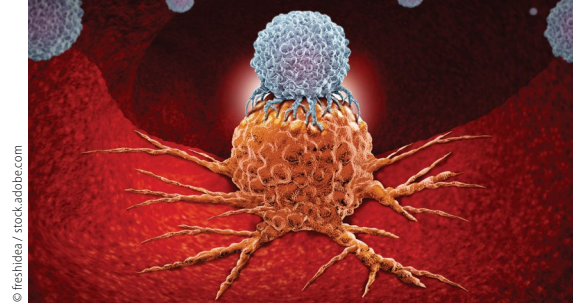
# CAR-T-Zellen als Zweitlinientherapie

Bei Patienten mit frühem refraktärem oder rezidiviertem großzelligem B-Zell-Lymphom (LBCL) scheint die CAR-T-Zell-Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel der Standardtherapie überlegen zu sein. Sie führte in der Phase-III-Studie ZUMA-7 zu einem signifikanten besseren ereignisfreien Überleben und einem signifikant besseren Therapieansprechen als die Standardtherapie. Somit könnte die CAR-T-Zell-Therapie eine gute Alternative für diese Patienten sein.

359 Patienten mit LBCL, die refraktär gegenüber einer Erstlinienchemoimmuntherapie waren oder bei denen in den ersten zwölf Monaten nach der Chemoimmuntherapie ein Rezidiv aufgetreten war, hatten randomisiert entweder Axicabtagen-Ciloleucel oder die Standardbehandlung erhalten. Letztere bestand aus zwei oder drei Zyklen einer platinbasierten Chemoimmuntherapie, anschließend bei

Ansprechen auf die Chemoimmuntherapie eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Der primäre Endpunkt war das ereignisfreie Überleben, definiert als die Zeit bis zum Beginn der Krankheitsprogression, einer neuen Therapie, Tod jeglicher Ursache oder stabile Erkrankung als bestes Ansprechen bis Tag 150.

Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 24,9 Monaten lebten die Patienten unter Axicabtagen-Ciloleucel im Median mit 8,3 Monaten signifikant länger ereignisfrei als unter der Standardtherapie (2,0 Monate). 41 versus 16 % der Patienten lebten mindestens 24 Monate lang ereignisfrei (Hazard Ratio 0,40;  $p < 0,001$ ). Eine Verbesserung des ereignisfreien Überlebens war in allen untersuchten Subgruppen zu beobachten. 83 % der Patienten sprachen auf Axicabtagen-Ciloleucel an, 50 % der Patienten



CAR-T-Zellen greifen Tumorzellen gezielt an. Dieses Prinzip funktioniert auch beim LBCL.

ten auf die Standardtherapie. In einer Zwischenauswertung betrug die Rate für das Gesamtüberleben nach zwei Jahren 61 % in der Axicabtagen-Ciloleucel-Gruppe und 52 % in der Gruppe mit Standardtherapie.

Hochgradige toxische Effekte traten im erwarteten Ausmaß auf. Bei 6 % der Patienten unter der CAR-T-Zell-Therapie trat ein Zytokinfreisetzungssyndrom vom Grad  $\geq 3$  und bei 21 % neurologische Ereignisse vom Grad  $\geq 3$  auf – und es wurden ein versus zwei Todesfälle in Zusammenhang mit der Studienmedikation beobachtet.

Judith Neumaier

Locke FL et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(7):640-54

kurz notiert

Neues zu Tocilizumab bei COVID-19

Tocilizumab (TCZ) ist ein gegen den Rezeptor des Interleukins(IL)-6 (IL-6R) gerichteter Antikörper, der etwa zur Behandlung des sog. Zytokinsturms bei CAR-T-Zell-Therapie eingesetzt wird. Auch im Zusammenhang mit schweren Verläufen von COVID-19 wird die Anwendung von TCZ diskutiert. Rationale in beiden Indikationen ist die Idee, durch Blockade der inflammatorischen IL-6-Signalkaskade eine massive Entzündung zu entschärfen.

Umso überraschender ist es nun, dass belgische Forschende in einer sehr kleinen Studie Hinweise dafür vorgelegt haben, dass TCZ bei schwerkranken COVID-19-Erkrankten (n = 15) die Level anderer proinflammatorischer Zytokine (IL-1 $\beta$ , -2, -4, -10, -12p70, -18 und sIL-6R) transient auch erhöhen könnte (im Vergleich zu 8 Betroffenen, denen kein TCZ verabreicht wurde) [Ponthieux F et al. Viral Immunol. 2022; 35(1):60-70]. Laut den Forschenden passen diese Daten zu

- ▶ früheren Hinweisen, dass IL-6 mitunter auch antiinflammatorische Effekte haben kann und
- ▶ Ergebnissen aus klinischen Studien, in denen eine TCZ-Monotherapie bei schwer an COVID-19 Erkrankten keine Verbesserung des klinischen Zustands bewirken konnte.

Moritz Borchers

Graft-versus-Host-Reaktion nach Stammzelltransplantation

## Prophylaxe ohne Calcineurininhibitoren

In der Prophylaxe der Graft-versus-Host-Reaktion nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation sind Calcineurininhibitoren wie Cyclosporin oder Tacrolimus in Kombination mit Methotrexat Standard. Mit Calcineurininhibitor-freien Interventionen wurden in einer Phase-III-Studie keine besseren Ergebnisse erzielt.

346 Patienten im medianen Alter von 51 Jahren mit akuter Leukämie oder Myelodysplasie wurden rekrutiert. Die Patienten wurden einer von drei Interventionen zugeführt: Stammzelltransplantation nach selektiver CD34-Anreicherung ohne weitere Immunsuppression, Gabe von Cyclophosphamid als Monotherapie an den Tagen 3 und 4 nach der Knochenmarktransplantation oder Gabe von Tacrolimus und Methotrexat nach der Knochenmarktransplantation (Kontrollgruppe).

Nach zwei Jahren betrug das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit CD34-Selektion 50,6 % (Hazard Ratio [HR] 0,80;  $p = 0,24$ ), bei Patienten mit Cyclophosphamid nach Knochenmarktransplantation

48,1 % (HR 0,86;  $p = 0,41$ ) und bei den Kontrollpatienten 41,0%. Die entsprechenden Raten für das Gesamtüberleben betragen 60,1 % (HR 1,74;  $p = 0,02$ ), 76,2 % (HR 1,02;  $p = 0,95$ ) und 76,1 %.

Die CD34-Selektion war mit einem niedrigeren Risiko für eine moderate bis schwere Graft-versus-Host-Reaktion assoziiert (HR 0,25;  $p = 0,02$ ), aber auch mit einer höheren transplantatbezogenen Mortalität (HR 2,76;  $p = 0,01$ ). Die Gabe von Cyclophosphamid nach der Knochenmarktransplantation war mit einem vergleichbaren Risiko für eine moderate bis schwere Graft-versus-Host-Reaktion und vergleichbaren Überlebensraten wie die Kontrolltherapie assoziiert, jedoch gab es einen Trend zu weniger Krankheitsrezidiven (HR 0,52;  $p = 0,037$ ).

Kathrin von Kieseritzky

Luznik L et al. Randomized Phase III BMT CTN Trial of Calcineurin Inhibitor–Free Chronic Graft-Versus-Host Disease Interventions in Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. J Clin Oncol. 2022;40(4):356-68