

Chemoimmuntherapie bei CLL

Die Prognose hängt vom Karyotyp ab

Die Karyotypisierung kann bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) wertvolle Hinweise auf die Prognose der Betroffenen liefern. Darauf lassen die Daten einer prospektiven Analyse schließen, in der die Karyotypen-Komplexität bei CLL im Fokus stand.

In der Studie wurde der Einfluss komplexer Karyotypen (≥ 3 chromosomale Aberrationen; CKT) und hochkomplexer Karyotypen (≥ 5 chromosomale Aberrationen; hCKT) sowie spezifischer Aberrationen bei bisher unbehandelten Patientinnen und Patienten ohne TP53-Aberrationen untersucht, die entweder eine Chemoimmuntherapie oder eine zeitlich begrenzte Venetoclax-basierte Therapie erhielten. Analysen zum Karyotyp lagen für 895 Patienten vor, von denen 153 (17%) CKT und 43 (5%) hCKT aufwiesen.

Das Vorliegen von CKT war im Chemoimmuntherapiearm mit einem

kürzeren progressionsfreien Überleben (Hazard Ratio [HR] 2,58; $p < 0,001$) assoziiert. Das mediane progressionsfreie Überleben lag in der CKT-Gruppe bei 38,4 Monaten, in der Gruppe ohne CKT wurde es nicht erreicht. Das progressionsfreie 3-Jahres-Überleben betrug 51,9 versus 81,3%.

Gleichfalls signifikant kürzer war das Gesamtüberleben bei Patienten mit CKT im Vergleich zu solchen ohne CKT (Median in beiden Gruppen nicht erreicht; Rate für das 3-Jahres-Gesamtüberleben 85,3 vs. 97,2%; HR 3,25; $p = 0,044$).

Im gepoolten Venetoclax-Arm wurden in der Multivarianzanalyse hCKT (HR 1,96; $p = 0,041$), aber nicht CKT als unabhängiger Prognosefaktor für das progressionsfreie Überleben identifiziert. Je komplexer der Karyotyp war, desto ungünstiger fiel die Prognose aus. Wenn unbalancierte und/oder balancierte Trans-



Eine Karyotypisierung kann bei CLL wichtige Informationen liefern.

lokationen vorlagen, fiel das progressionsfreie Überleben im Venetoclax-Arm ebenfalls kürzer aus.

Die Chemoimmuntherapie führte zum Erwerb zusätzlicher chromosomaler Aberrationen (mittlere Anzahl: 2,0–3,4; von Studienbeginn bis zum Fortschreiten der CLL). Hingegen blieb die Komplexität des Karyotyps nach Venetoclax-basierten Behandlungen stabil (2,0 zu beiden Zeitpunkten).

Kathrin von Kieseritzky

Fürstenau M et al. High karyotypic complexity is an independent prognostic factor in patients with CLL treated with venetoclax combinations. *Blood*. 2023;142(5):446-59

kurz notiert

MM: Kein Benefit für Addition von Elotuzumab zu RvD in der Erstlinie

Die Behandlung mit Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (RvD) in Induktion und Konsolidierung ist zusammen mit der Lenalidomid-Erhaltung (RvD/R) ein Standard für Personen mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom (MM), für die eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommt. Ob die Addition des Anti-SLAMF7-Antikörpers Elotuzumab (E) zu Induktion, Konsolidierung und Erhaltung das progressionsfreie (PFS) oder Gesamtüberleben (OS) bei diesen Erkrankten weiter verbessern kann, wurde in der deutschen Phase-III-Studie GMMG-HD6 geprüft. Die jetzt publizierten Ergebnisse zeigen: Das ist nicht der Fall [Mai EK et al. *Lancet Haematol*. 2024;11(2):e101-e113]. In der Studie war E als Teil von drei verschiedenen Therapiesequenzen (RvD/E-R oder E-RvD/R oder E-RvD/E-R) mit dem Standard RvD/R verglichen worden. Weder im PFS noch OS ergab sich in multivariaten Analysen ein signifikanter Unterschied zwischen E-haltigen Therapiesequenzen und RvD/R.

„[Das Studienergebnis] bedeutet aber gleichzeitig, dass die bisherige Standardtherapie [...] bereits hocheffektiv ist. Elotuzumab bleibt fester Bestandteil der Therapie von Patientinnen und Patienten mit wiederaufgetretenem oder therapieresistentem MM“, so Erstautor Elias Mai, Heidelberg, in einer Meldung zur Studie. *Moritz Borchers*

Chronische lymphatische Leukämie

Bei Resistenz hilft BTK-Inhibition 2.0

Mit Pirtobrutinib, einem selektiven irreversiblen Inhibitor der Brutontyrosinkinase (BTK), kann eine Resistenz gegenüber kovalenten BTK-Inhibitoren bei chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) überwunden werden. Darauf weisen die Ergebnisse einer Phase-I/II-Studie hin, in der Patientinnen und Patienten mit rezidierten oder refraktären B-Zell-Lymphomen mit Pirtobrutinib behandelt wurden.

Die Auswertung umfasste 317 Patienten mit CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL), die im Median bereits drei Therapielinien wegen dieser Erkrankung erhalten hatten. 247 waren zuvor bereits mit einem kovalenten BTK-Inhibitor (am häufigsten Ibrutinib oder Acalabrutinib) behandelt worden und bildeten die Grundlage für die Auswertung. 100 von ihnen waren außerdem mit einem BCL-2-Inhibitor, meist Venetoclax, behandelt worden.

Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR, mindestens partielles

Ansprechen) in der Kohorte, die mit einem kovalenten BTK-Inhibitor vorbehandelt war. 73,3% dieser Patienten sprachen auf Pirtobrutinib an. Wurde auch ein partielles Ansprechen mit Lymphozytose hinzugenommen, lag die ORR bei 82,2%. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 19,6 Monate.

Die Sicherheitsanalyse wurde über alle 317 Patienten mit CLL oder SLL durchgeführt. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse bei denjenigen, die mindestens eine Dosis Pirtobrutinib erhalten hatten, waren Infektionen (71,0%), Blutungen (42,6%) und Neutropenien (32,5%). Einige für BTK-Inhibitoren sonst typische Nebenwirkungen traten nicht sehr häufig auf, z. B. Hypertonie (14,2%), Vorhofflimmern oder -flattern (3,8%) und schwere Blutungen (2,2%).

Friederike Klein

Mato AR et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023;389(1):33-44