

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie (72 %), Nausea (72 %) Fatigue (62 %), Anorexie (49 %), Anämie (48 %), Erbrechen (43 %), asymptomatische Hyponatriämie (42 %), Diarrhö (42 %), Gewichtsverlust (33 %) und Neutropenie (29 %). 14 Patienten brachen die Therapie deswegen ab. Nun soll das Schema mit achtmal Selinexor pro Zyklus bei 122 weiteren Patienten mit fünfmal refraktärem MM weiter untersucht werden.

### ALL: zukünftig kombinierte Car-T-Zell-Therapie?

In Studien zur Behandlung der rezidierten oder refraktären akuten lymphatischen Leukämie (ALL) sprechen viele, aber nicht alle Patienten auf eine Therapie mit Anti-CD19-CAR („chimeric-antigen-receptor“)-T-Zellen an. Nicht wenige entwickeln zudem eine Resistenz. Eine alternative Zielstruktur zum Antigen CD19 ist CD22. Anti-CD22-CAR-T-Zellen wurden in einer Phase-I-Studie bei 16 Kindern und Jugendlichen mit therapie-refraktärer oder CD19-negativer und CD22-positiver ALL untersucht. Bei höherer Dosierung bewirkten sie in acht von zehn Fällen eine Remission [Shah NN et al. ASH. 2016; Abstr 650]. Es wurde keine schwere und irreversible Neurotoxizität beobachtet und das bei CAR-T-Zell-Therapie oft problematische Zytokin-Release-Syndrom trat nur bis zu einem Schweregrad 2 auf. In einem Fall hält die erreichte Remission bereits über ein Jahr an. Rezidive waren jedoch insgesamt häufiger, oft verbunden mit einem Verlust des CD22-Antigens. Die Forscher planen jetzt, einen kombinierten, gegen CD19 und CD22 gerichteten, Therapieansatz zu prüfen. Sie erhoffen sich mit dieser Strategie einen anhaltenden Therapieerfolg.

### CML-Therapie absetzen oder erstmal reduzieren?

In zahlreichen Studien wird untersucht, ob und unter welchen Umständen ein Absetzen der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) sicher möglich sein könnte. Francois-Xavier Mahon, Bordeaux, Frankreich, stellte eine „Intention-to-Stop-Treatment“-Analyse der Studie EURO-SKI vor [Mahon FX et al. ASH. 2016; Abstr 787]. Basis waren Daten

### SUPPORT-Studie: Kein Nutzen von Eltrombopag bei MDS

Die Gabe des Thrombopoetinrezeptor-(TPR)-Agonisten Eltrombopag zusammen mit Azacitidin (Aza) hat sich in der SUPPORT-Studie bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS) als nicht sinnvoll zur Korrektur einer Thrombozytopenie erwiesen [Dickinson M et al. ASH. 2016; Abstr. 163]. Somit stehen die Phase-III-Daten im Gegensatz zu früheren Berichten zur Eltrombopag-Monotherapie. Danach kann der TPR-Agonist klinisch relevante Thrombozytopenien abschwächen und den Transfusionsbedarf reduzieren, wie Michael Dickinson, Melbourne, Australien, berichtete. In der doppelblinden SUPPORT-Studie erhielten 356 MDS-Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko und initialer Plättchenzahl < 75.000/µl randomisiert Aza plus Eltrombopag oder Placebo. Knapp 20 % waren bei Studienbeginn transfusionspflichtig. Primärer Endpunkt war die Unabhängigkeit von Plättchentransfusionen in den ersten vier Aza-Zyklen. Die Studie wurde jedoch nach der geplanten Interimsanalyse vorzeitig beendet: Im Eltrombopag-Arm waren mehr Nebenwirkungen und tendenziell mehr Progressionen zu einer akuten myeloischen Leukämie (AML) aufgetreten. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse waren in der Eltrombopag-Gruppe 16 % der

Patienten nicht transfusionspflichtig, unter Placebo waren es 40 % (Odds Ratio [OR] 0,25; p = 1,000). Dieses Ergebnis hatte bei der finalen Analyse weiterhin Bestand: 16 % der Patienten im Verumarm gegenüber 31 % im Placeboarm benötigten keine Plättchenkonzentrate (OR 0,37; p = 1,000). „Es gab keinen Hinweis auf einen Benefit der Eltrombopag-Gabe gleichzeitig mit Aza“, resümierte Dickinson. Beim Gesamtüberleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen: Unter Eltrombopag waren 32 % der Patienten gestorben, im Placeboarm waren es 29 % (HR 1,42; p = 0,164). Doch war eine Progression zur AML laut zentraler Auswertung im Verumarm mit 12 % doppelt so häufig wie im Placeboarm (6%). Zudem traten schwere, vermutlich therapiebedingte und zum Therapieabbruch führende Nebenwirkungen unter Eltrombopag erheblich öfter auf als unter Placebo (15 vs. 2 % bzw. 25 vs. 14%). Das negative Ergebnis der SUPPORT-Studie ist laut Dickinson möglicherweise mit einem pharmakodynamischen Antagonismus zwischen Eltrombopag und Aza zu erklären. *Katharina Arnheim*

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

von 755 Patienten, die mindestens drei Jahre einen TKI ohne Therapieversagen erhalten hatten und mindestens ein Jahr ein tiefes Ansprechen aufwiesen (MR<sup>4</sup>).

Die mediane Beobachtungszeit beträgt bisher 14,9 Monate. Ein molekulares rezidivfreies Ansprechen (MRFS) nach TKI-Absetzen war nach zwölf Monaten bei 55 %, nach 24 Monaten bei 50 % und nach 36 Monaten bei 47 % der Patienten zu beobachten. 373 Patienten hatten die tiefe molekulare Remission verloren. Durch eine erneute TKI-Therapie erreichten 86 % von ihnen wieder eine MMR („major molecular response“) und 80,1 % auch wieder eine MR<sup>4</sup>. Progression zu einer akzelerierten Phase oder eine Blastenkrise sowie CML-abhängige Todesfälle traten nicht auf.

Als wichtige Einflussfaktoren für den Erhalt des MRFS über sechs Monate hinaus identifizierten die Forscher bei den 448 ursprünglich mit Imatinib behandelten Studienpatienten die Dauer der Imati-

tinib-Gabe (Cut-off 5,8 Jahre) und die Dauer der MR<sup>4</sup> vor Absetzen (Cut-off 3,1 Jahre). Durch das zeitweise oder langfristige Absetzen der TKI errechneten sie ein Einsparpotenzial für die Gesundheitssysteme der elf an der Studie beteiligten Länder von 22 Millionen Euro pro Monat.

### Alternative: Dosis reduzieren

Mhairi Copland aus Glasgow, Großbritannien, diskutierte als eine andere Strategie zur Therapieoptimierung und Kosteneinsparung die Halbierung der Dosis eines TKI bei stabilem molekularem Ansprechen. In der britischen DESTINY-Studie wurde bei CML-Patienten, die bislang unter TKI mindestens eine stabile MR<sup>3</sup> erreicht hatten, die Dosis des TKI halbiert (Imatinib-Therapie mit 200 mg/Tag, Nilotinib-Therapie mit 2-mal 200 mg/Tag, Dasatinib-Therapie mit 50 mg/Tag) [Clark RE et al. ASH. 2016; Abstr 938]. Nur zwölf von 174 Pati-