

# Hämatologische Tumoren

Auf dem Weg zu einer personalisierten Therapie?

**Die sogenannte personalisierte Krebstherapie berücksichtigt individuelle Tumor- und Patientencharakteristika. Dies führt im Sinne eines ganzheitlichen Ansatzes zu einer massgeschneiderten Behandlung mit höheren Erfolgsaussichten bei gleichzeitig geringeren Nebenwirkungen. Im folgenden Beitrag wird diese Strategie anhand der Lymphome und chronischen Leukämien erläutert.**

**Christoph Renner<sup>1,2</sup> und Frank Stenner<sup>2</sup>**

Eckpfeiler in der Entwicklung neuer Therapiekonzepte zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen sind Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung, die uns ein besseres Verständnis der Pathogenese, aber auch gezielte therapeutische Angriffspunkte aufzeigen. Somit wurde beziehungsweise wird die Grundlage einer personalisierten Therapie unter Berücksichtigung individueller Krankheits- und Patientencharakteristika geschaffen. Im Folgenden werden wir uns aus der Gruppe der hämatologischen Erkrankungen vornehmlich auf die personalisierte Therapie bei Lymphomen beziehungsweise chronischen Leukämien fokussieren, indem wir Eigen-

schaften der Lymphom- und Leukämiezellen beschreiben, die mittels moderner Diagnostik identifiziert werden und damit bei der Wahl der Medikamente als prädiktive Marker helfen können.

## Zielstrukturen und Signalweginterferenzen

Eine personalisierte Therapie beruht zum einen auf der Verfügbarkeit von Oberflächenmolekülen als Zielstrukturen für Antikörper, aber auch intrazellulären Signalwegen als Angriffspunkte für sogenannte «small molecules» (*Abbildung*).

Therapeutisch geeignete beziehungsweise validierte Oberflächenmoleküle bei B-Zell-Lymphomen sind CD19, CD20 oder CD22. Aufgrund der B-Zell-Linienspezifität ist bei diesen Markern zwar ein präferenzielles «targeting» gegeben, aber eine therapeutische Unterscheidung zwischen maligner und physiologischer B-Zelle ist mit diesen Markern nicht möglich. Daher führen gegenwärtige gezielte Therapien mit entsprechenden Antikörpern zu einer vollständigen B-Zell-Depletion und somit im Einzelfall zu einer problematischen Immunsuppression. Plasmazellen, die reifste Form der B-Zellen, tragen diese Marker nicht und bleiben von der Therapie ausgespart. Daher bleibt zumindest ein humoraler Schutz für bereits bekannte Krankheitserreger erhalten.

Auch Stammzellen exprimieren diese Marker nicht, und damit erholt sich die physiologische B-Zell-Population im posttherapeutischen Intervall wieder. Die kritische immunsupprimierte Phase kann jedoch noch Monate nach Therapieabschluss bestehen, was Therapeuten und Patienten bewusst sein sollte.

Neben dem extrazellulären zielgerichteten therapeutischen Ansatz kommt zunehmend auch der Interferenz mit dem intrazellulären Signalweg des B-Zell-Rezeptors eine wichtige Rolle zu. Eine Fehlregulation, insbesondere eine vermehrte Aktivierung dieses Signalwegs, ist bei vielen B-Zell-Lymphomen kausal für die maligne Entartung verantwortlich und bietet gleichzeitig neue therapeutische Angriffspunkte.

## Immuntherapie mit CD20-spezifischen monoklonalen Antikörpern

Klassisches Beispiel für einen prädiktiven Marker mit hoher Relevanz ist das CD20-Antigen mit Expression auf nahezu allen reifzelligen B-Zell-Lymphomen. Der CD20-spezifische Antikörper Rituximab (MabThera®) ist ein fester Bestandteil der B-Zell-Lymphom-Behandlung und wird bei verschiedenen Entitäten entweder als Monotherapie (z.B. follikuläres

## MERKSÄTZE

- ❖ Ein verbessertes Verständnis für die molekulare Charakteristika von Lymphom- und Leukämiezellen erlaubt den gezielten Einsatz neuer Medikamente.
- ❖ Monoklonale Antikörper greifen in der Regel von aussen Zellen an und können als nackte oder auch modifizierte Moleküle Signalwege aktivieren (z.B. Zelltod einleiten) beziehungsweise Signale zwischen zwei Zellen (z.B. Checkpoint-Inhibitoren) blockieren.
- ❖ Sogenannte «small molecules» beeinflussen in der Regel intrazelluläre Signalwege, indem sie Wachstumssignale unterdrücken. Haupteinsatzgebiet sind derzeit chronische Leukämien und indolente Lymphome.
- ❖ Neue Therapieansätze beschäftigen sich unter anderem mit der Umprogrammierung autologer T-Zellen. Damit bekommen diese eine neue Spezifität und können beispielsweise Tumorzellen angreifen.

<sup>1</sup> Onkzentrum Hirslanden, Zürich

<sup>2</sup> Universitätsspital Basel

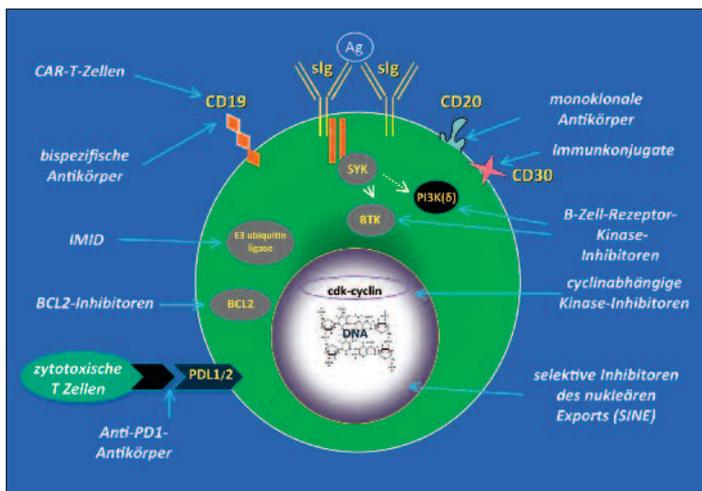


Abbildung: Angriffspunkte und Zielstrukturen neuer Medikamente in der personalisierten Lymphomtherapie (Abkürzungen s. Text)

Lymphom) oder in Kombination mit Chemotherapie eingesetzt. Neuere CD20-Antikörper (z.B. Obinutuzumab [Gazyvaro®]) entfalten eine zum Teil höhere Zytotoxizität (ADCC: antibody dependent cellular cytotoxicity) und eliminieren damit Lymphomzellen noch effizienter. Dies führt beispielsweise im Rahmen der Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) zu einem besseren Ansprechen, was sich in einer Zunahme negativer MRD-Befunde niederschlägt (MRD: minimale Rest-Erkrankung): Im Vergleich zur herkömmlichen Behandlung mit Rituximab plus Chemotherapie können nach einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab plus Chemotherapie bei mehr Patienten trotz empfindlicher Nachweismethoden keine Lymphomzellen mehr nachgewiesen werden (1). Es ist allerdings noch offen, ob die erhöhte Rate der MRD-Negativität auch zu einer verlängerten Überlebensdauer führen wird.

Für einen solchen Zusammenhang spricht das Ergebnis einer Subgruppenanalyse der LyMa-Studie bei jüngeren Mantelzell-Lymphom-Patienten (MCL) (2). Der MRD-Status im Knochenmark beziehungsweise im peripheren Blut vor Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation war prädiktiv für ein längeres progressionsfreies Überleben (Knochenmark:  $p=0,0451$ ; peripheres Blut:  $p=0,0016$ ). Von therapeutischer Bedeutung war die Analyse der progressionsfreien Überlebensrate nach drei Jahren getrennt nach Therapiearmen, da nach der Stammzelltransplantation eine Randomisierung in Rituximaberhaltungstherapie und reine Beobachtung erfolgte. MRD-positive Patienten (sowohl im peripheren Blut als auch im Knochenmark) profitierten signifikant von einer Erhaltungstherapie (61,6% vs. 86,2%;  $p=0,0110$ ) und erreichten damit bezüglich der Rate progressionsfreien Überlebens das Niveau MRD-negativer Patienten (83,9%). In dem Kollektiv MRD-negativer Patienten ergab sich kein signifikanter Vorteil für den Rituximabeinsatz (83,9% vs. 91,8%). Damit entscheidet der MRD-Status nach autologer Stammzelltransplantation bei MCL-Patienten über den Einsatz einer Rituximaberhaltungstherapie.

**Immuntherapie mit Immuntoxinen**

Immuntoxine (ADC: antibody-drug conjugates) stellen die zweite Therapiengeneration von gegen Tumoroberflächen-

moleküle gerichteten Antikörpern dar. Neben der Spezifität des Antikörpers für das Zielmolekül besitzen ADC auch die Fähigkeit, nach Bindung an der Zelloberfläche in die Zelle zu internalisieren und dort ihr gekoppeltes Toxin freizusetzen. Brentuximab Vedotin (Adcetris®) ist ein Konjugat eines CD30-spezifischen Antikörpers mit dem Spindelgift Monomethylauristatin E. Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen sind meist stark positiv für CD30, was dieses als Zielzellantigen prädestiniert. Brentuximab Vedotin wurde zunächst bei Hodgkin-Lymphom-Patienten, die nach Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation ein Rezidiv aufweisen, getestet und erreichte eine objektive Ansprechrates von 75 Prozent ( $n=102$  Patienten) (3). Dabei kann bei 94 Prozent der Patienten eine Tumorreduktion und eine geschätzte 12-Monate-Überlebensrate von 89 Prozent erzielt werden. Diese beeindruckenden Ergebnisse konnten in mehreren Studien bestätigt werden. Bei neu initiierten Studien wird Brentuximab Vedotin bereits früher mit herkömmlichen Chemotherapeutika kombiniert. Auch wird derzeit geprüft, ob Brentuximab Vedotin einzelne Chemotherapeutika der Polychemotherapieschemata ersetzen und damit die therapiebedingte Toxizität senken kann. Die Erfolge von Brentuximab Vedotin haben ein grosses Interesse für Antikörper-Toxin-Konjugate in der Lymphom-, aber auch in der Leukämiebehandlung ausgelöst. So befinden sich zurzeit beispielsweise CD19-, CD20-, CD22-, CD30-, CD38- und CD79-spezifische Immuntoxine in klinischer Testung.

**Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren**

Durch den Einsatz von PD1- beziehungsweise PD-L1-spezifischen Antikörpern kann die immunsuppressive Interaktion von PD1 mit PD-L1 oder PD-L2 und damit eine bestehende Immunsuppression aufgehoben werden. Dieses Therapiekonzept wurde nun unter anderem in zwei Phase-I/II-Studien bei Hodgkin-Lymphom-Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung getestet, da Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen eine starke PD-L1/L2-Expression aufweisen. Eine genomische Alteration, die als pathognomonisch angesehen werden kann, lässt sich bei 97 Prozent der Hodgkin-Lymphom-Patienten nachweisen (4).

Eine Studie mit 23 Hodgkin-Lymphom-Patienten mit dem Anti-PD1-Antikörper Nivolumab (Opdivo®) (3 mg/kg KG alle 2 Wochen) ergab eine Ansprechrates von 87 Prozent (5). Dies ist umso beeindruckender, da knapp zwei Drittel der Patienten bereits eine Stammzelltransplantation beziehungsweise eine Vortherapie mit Brentuximab Vedotin erhalten hatten. Die Qualität des Ansprechens ist sehr gut, und 6 Patienten konnten eine konsolidierende Stammzelltransplantation erhalten. Die Begeisterung für PD1-spezifische Antikörper ist derzeit auch in der Lymphomtherapie mit einer Vielzahl aktiv rekrutierender Studien (clinicaltrials.gov) ungebremst.

**Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern**

Bispezifische Antikörper verknüpfen eine Antikörper- mit einer T-Zell-Therapie. Ein Antikörper mit einer Spezifität für ein Tumorantigen (in dem Fall ein B-Zell-Antigen wie CD19) ist hierbei an einen zweiten Antikörper gekoppelt, der ein T-Zell-Aktivierungsantigen (in dem Fall das CD3-Antigen) erkennt. Diese bispezifischen Moleküle (BiMab bzw. BiTE-Antikörper von engl. «bi-specific T-cell engagers») bringen

B- und T-Zelle in direkten Kontakt und führen nach T-Zell-Aktivierung zu einer B-Zell-Lyse.

Ein CD19/CD3-spezifischer BiMab (Blinatumomab [Blin-cyto®]) ist für die Behandlung von Patienten mit einer rezidivierenden oder refraktären Philadelphia-Chromosom-negativen akuten lymphoblastischen B-Vorläufer-ALL (akute lymphoblastische Leukämie; CD19+) zugelassen. Dieser neuartige Antikörper wird derzeit auch bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL (CD19+) getestet und erreichte bei 21 Patienten eine Gesamtansprechrate von 43 Prozent mit 19 Prozent kompletten Remissionen (6). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Tremor (48%), Pyrexie (44%), Müdigkeit (26%) und Ödeme (26%). Neurologische Grad-3-Ereignisse umfassten Enzephalopathie und Aphasie (jeweils 9%), Zittern, Sprachstörungen, Schwindel, Somnolenz und Desorientierung (jeweils 4%). Die Ursache dieser neurologischen Symptome ist gegenwärtig ungeklärt.

### Inhibitoren intrazellulärer Signalwege

Eine gezielte Blockade des für die B-Zell-Entwicklung wichtigen, über den B-Zell-Rezeptor vermittelten Signalwegs kann auf verschiedenen Ebenen erfolgen. Klinisch im Fokus stehen zurzeit Inhibitoren der Bruton-Tyrosin-Kinase (BTKi) oder der PI3-Kinase (PI3Ki); erste Substanzen (Ibrutinib [Imbruciva®], Idelalisib [Zydelic®]) haben die Zulassung erhalten. Beide Kinasen sind in Lymphomzellen und insbesondere bei CLL- und MCL-Patienten konstitutiv überaktiv und fördern Zellproliferation und -überleben.

### Signalwegblockade mit BTK-Inhibitoren

Ibrutinib ist der erste zugelassene Inhibitor der Bruton-Tyrosin-Kinase (BTK), der irreversibel kovalent an diese Kinase bindet und damit eine starke und anhaltende Hemmung der enzymatischen Aktivität verursacht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ibrutinib wurde in einer multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie an 111 vorbehandelten MCL-Patienten mit einer oralen Dosierung von 560 mg Ibrutinib einmal pro Tag bewertet. Die Gesamtansprechrate von 66 Prozent mit 17 Prozent kompletten Remissionen bei einer medianen Dauer des Ansprechens von 17,5 Monaten ist beeindruckend (7). Interessanterweise nahm die Ansprechrate im Verlauf der Behandlung kontinuierlich zu, sodass im Gegensatz zu klassischen Chemotherapeutika auch spät einsetzende Remissionen bei fortgesetzter Therapie auftreten können.

Auch in der CLL-Behandlung zeigt Ibrutinib eine hohe Aktivität und wurde initial im Vergleich zu dem CD20-spezifischen Antikörper Ofatumumab (Arzerra®) bei CLL-Rezidiven getestet (8). Bei einer medianen Beobachtungszeit von 9,4 Monaten verbesserte Ibrutinib signifikant die Dauer des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens. Nach 12 Monaten lebten noch 90 Prozent der Patienten in der Ibrutinib- und 81 Prozent in der Ofatumumabgruppe. Die Gesamtansprechrate war für Ibrutinib signifikant höher (42,6% vs. 4,1%,  $p < 0,001$ ). Die Ansprechrate und -dauer ist dabei unabhängig von der Präsenz einer del17p-Mutation oder der Resistenz auf Purinanaloga. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Durchfall, Müdigkeit, Fieber und Übelkeit. Für den klinischen Alltag relevant sind zudem das gehäufte Auftreten kardialer Nebenwirkungen (Vorhofflimmern, arte-

rielle Hypertonie) sowie Blutungskomplikationen (insbesondere unter oraler Antikoagulationstherapie).

Die Frage nach der sogenannten Ursprungszelle spielt beim diffus-grosszelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) eine wichtige Rolle und erlaubt durch Einsatz der Immunhistochemie oder noch besser der Molekularbiologie eine Unterteilung in den Keimzentrums- (GCB, ca. 60%) und den aktivierten B-Zell-Subtyp (ABC, ca. 40%). Retrospektive Analysen legen nahe, dass Patienten mit ABC-DLBCL eine schlechtere Prognose haben und aufgrund einer konstitutiven Aktivierung des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs von einer Therapie mit Inhibitoren dieses Signalwegs (BTKi) profitieren könnten. Dies wurde kürzlich in einer Phase-I/II-Studie mit 80 refraktären oder rezidivierten DLBCL-Patienten für Ibrutinib bestätigt (9). 37 Prozent (14 von 38) der Patienten in der ABC-Gruppe aber nur 5 Prozent (1 von 20) in der GCB-Gruppe sprachen auf Ibrutinib an ( $p = 0,0106$ ). Insbesondere Patienten mit der MYD88-Mutation (80%) sprachen darauf an und bestätigten In-vitro-Daten, die eine Kooperation zwischen dem B-Zell-Rezeptor- und dem MYD88-Signalweg nahelegen.

### Signalwegblockade mit Proteasominhibitoren

Die Aktivierung des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs führt in letzter Konsequenz zu einer konstitutiven NF- $\kappa$ B-Aktivierung (nuclear factor kappa b). Daher sollten auch Proteasominhibitoren beim diffus-grosszelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) vom ABC-Subtyp eine klinische Aktivität aufweisen. Erste Ergebnisse der REMoDL-B- (10) und der PYRAMID-Studie zeigen jedoch, dass die Hinzunahme des Proteasominhibitors Bortezomib weder bezogen auf die Ansprechrate noch die progressionsfreie Überlebensrate nützlich ist. Wahrscheinlich noch bedeutsamer ist, dass kein Unterschied zwischen dem ABC- und GCB-Subtyp für sämtliche Parameter (Gesamtansprechrate, progressionsfreie und Gesamtüberlebensrate) auch bei gemäss dem internationalen prognostischen Index IPI definierten Subgruppen unter R-CHOP-Immunchemotherapie (Rituximab plus Chemotherapie) besteht. Diese Ergebnisse relativieren den Stellenwert der Unterteilung in ABC- und GCB-Subtypen, und es ist fraglich, ob diese Unterscheidung bereits Verwendung für eine personalisierte Therapie bei DLBCL-Patienten finden darf.

### Signalwegblockade mit PI3K-Inhibitoren

Die Phosphatidylinositol-3-kinase-Familie (PI3K) besteht aus einer Anzahl von Serin-/Threonin-Kinasen, die Wachstum, Differenzierung, Metabolismus, Überleben und Proliferation in verschiedenen Zellen regulieren. Eine Inhibition der p110 $\delta$ -Einheit führt zum Beispiel zu einer signifikanten B-Zell-Depletion und Blockade des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs. Daher fokussieren die meisten therapeutischen Ansätze in der Lymphombehandlung auf die direkte Blockade der p110 $\delta$ -Einheit.

Prototyp dieser Substanzklasse ist Idelalisib, ein selektiver p110 $\delta$ -Inhibitor. Idelalisib wurde zunächst in einer randomisierten Phase-III-Studie bei 220 Patienten mit rezidivierter CLL in Kombination mit Rituximab getestet (11). Als Vergleich diente der Kontrollarm mit Rituximab plus Placebo. Bezogen auf die Wirksamkeit zeigten sich eine signifikant höhere Ansprechrate unter Rituximab plus Idelalisib (81% vs. 13%), eine signifikante Steigerung der Rate kompletter

Remissionen nach einem Jahr (93 vs. 46%,  $p < 0,001$ ) und bereits eine signifikante Verlängerung des 1-Jahres-Gesamtüberlebens (92% vs. 80%,  $p = 0,02$ ).

Für den klinischen Alltag wichtige Nebenwirkungen sind eine im Verlauf einsetzende Diarrhö und Pneumonitis. Diarrhöen vom Grad 3 bis 5 werden in bis zu 17 Prozent der Fälle angegeben. Während die leichteren Formen früh, das heisst innerhalb der ersten zwei Monate beobachtet werden, können die schweren Diarrhöen verzögert (median 7,1 Monate) einsetzen und ungünstig verlaufen, worüber die Patienten informiert sein sollten. In Fällen schwerer Diarrhö sollte mittels Koloskopie eine CMV-Kolitis unbedingt ausgeschlossen werden. Gutes Management ist auch wichtig für die Pneumonitis. Eine Lungenfunktionsprüfung zu Beginn der Therapie und bei klinischen Symptomen (Husten, Dyspnoe) ist angezeigt. Finden sich in der Computertomografie auffällige Befunde, sollte auch eine bronchoskopische Kontrolle niederschwellig durchgeführt werden. Hier können Zytomegaloviren (CMV) aber auch PCP (Pneumozystis Pneumonie) eine kausale Rolle spielen, die geklärt sein sollte. Da jüngste Analysen von Studien sowohl eine vermehrte CMV-Reaktivierung als auch höhere PCP-Raten aufzeigen, werden unter Therapie bereits eine entsprechende Prophylaxe (z.B. Sulfamethoxazol plus Trimethoprim 960 mg 3-mal pro Woche p.o.) und ein regelmässiges CMV-Monitoring empfohlen (12).

#### Signalwegblockade mit Immunmodulatoren

Immunmodulatoren (IMiD) wie Lenalidomid (Revlimid®) sind Eckpfeiler der Myelomtherapie und wurden inzwischen auch bei Lymphomen mit ermutigenden Ansprechraten getestet. Die Kombination aus Lenalidomid und Rituximab erzielt bei Patienten mit follikulärem Lymphom Grad 3 und rezidivierender oder refraktärer Erkrankung eine Gesamtansprechraten von bis zu 86 Prozent. Wird die Kombination direkt in der Erstlinientherapie eingesetzt, können Gesamtansprechraten von bis zu 98 Prozent mit einer hohen Rate kompletter Remissionen (87% bestätigte und unbestätigte) und MRD-Negativität erreicht werden. Die Zulassung zur Behandlung des Mantelzelllymphoms (MCL) beruht auf Studien mit rezidivierender oder refraktärer MCL-Erkrankung aufgrund einer Gesamtansprechraten von 42 bis 53 Prozent. Beim diffus-grosszelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) scheint Lenalidomid eine präferenzielle Aktivität beim ABC-Subtyp zu besitzen, da über eine Blockade des Transkriptionsfaktors IRF4 erneut eine Inhibition des B-Zell-Rezeptor-beziehungsweise NF- $\kappa$ B-Signalwegs ausgelöst wird. Kombinationstherapien mit R-CHOP plus Lenalidomid (13) legen einen synergistischen Effekt im ABC-Subtyp nahe und werden derzeit prospektiv getestet.

#### Aktivierung des Zelltods durch Bcl-2-Inhibitoren

Das antiapoptotische BCL-2-Protein ist in Lymphomzellen überexprimiert und trägt zur Chemotherapieresistenz bei. Selektive, oral zu applizierende BCL-2-Inhibitoren wie Venetoclax (noch nicht in der Schweiz registriert) stoppen die Proliferation von Lymphomzellen mit hoher BCL-2-Expression. Die Zulassung basiert auf einer Phase-I-Dosis-Eskalations-Studie mit täglich oral zu applizierendem Venetoclax bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) beziehungsweise kleinzelligem

lymphozytischem Lymphom (SLL) (14). Von 116 Patienten sprachen 92 (79%) an. Auch bei Patienten mit ungünstiger Prognose, einschliesslich derjenigen mit einer Resistenz gegen Fludarabin, der del17p-Mutation und nicht mutiertem IgHV-Gen (was in allen Fällen eine schlechtere Prognose bedeutet) liessen sich Ansprechraten von über 70 Prozent erzielen. Die geschätzte progressionsfreie 15-Monate-Überlebensrate betrug für die 400-mg-Dosis-Gruppen 69 Prozent. Damit ergänzt Venetoclax sinnvoll das therapeutische Arsenal und stellt insbesondere in der BCRi-refraktären Situation eine interessante Therapiealternative dar.

Die klinische Erprobung wurde inzwischen auch auf andere hämatologische Erkrankungen mit starker BCL-2-Aktivität ausgedehnt und zeigt zum Beispiel auch bei älteren Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) eine hohe Wirksamkeit. Für den Kliniker wichtig zu wissen ist das mögliche Auftreten eines Tumorlysesyndroms. Zu dessen Vermeidung sollte das vorgegebene Dosis-Eskalations-Schema strikt eingehalten werden.

#### Zukünftige Entwicklungen: umprogrammierte Abwehrzellen

Bei diesem Ansatz wird ein chimärer Antigenrezeptor (CAR) in T-Zellen eingeschleust, was deren Spezifität verändert, diese quasi «umpolt». Der Vorteil dieser Therapie ist, dass auch bei einer einmaligen Applikation Gedächtniszellen im Patienten entstehen können und sich so eine langfristige Krankheitskontrolle erzielen lässt, was einer Heilung entsprechen könnte.

Die reifsten Daten liefert wohl die ZUMA-1-Studie, die Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus-grosszelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) einschloss (15). Bei inzwischen mehr als 110 behandelten Patienten liegt die Gesamtansprechraten bei 82 Prozent. 54 Prozent aller Patienten erreichen eine komplette Remission. Die mediane Dauer des Ansprechens beträgt 8,1 Monate. Patienten mit Therapieansprechen über sechs Monate haben eine grosse Chance (>90%), langfristig in Remission zu bleiben. Die Nebenwirkungen (Grad  $\geq 3$ ) betrafen hauptsächlich die hämatologischen Parameter (Neutropenie 66%, Leukopenie 44%, Anämie 43%, febrile Neutropenie 31%, Thrombozytopenie 24%) sowie eine transiente Enzephalopathie (21%). Damit ist diese infusionale Therapie umprogrammierter Abwehrzellen ein interessanter neuer Ansatz und birgt das Potenzial, die allogene Stammzelltransplantation in einigen Indikationen zu ersetzen.

Die Grundlagen sind gelegt, die Verfügbarkeit in klinisch relevantem Massstab (Produktion des individuellen Zellprodukts in hoher Stückzahl) stellt eine logistische Hürde dar und muss durch den Aufbau entsprechend geeigneter Laboratorien noch gelöst werden. ❖

Prof. Dr. med. Christoph Renner  
E-Mail: christoph.renner@unibas.ch

Prof. Dr. med. Frank Stenner  
E-Mail: frank.stenner@unibas.ch

Departement Biomedizin, Universität Basel  
Hebelstrasse 20, 4031 Basel

Interessenkonflikte: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte deklariert.

Literatur unter [www.arsmedici.ch](http://www.arsmedici.ch)

## Literatur:

1. Goede V et al.: Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014; 370(12): 1101–1110.
2. Le Gouill S et al.: Rituximab maintenance after autologous stem cell transplantation prolongs survival in younger patients with mantle cell lymphoma: final results of the randomized phase 3 LyMa trial of the Lysa/Goelams group. *Blood* 2016; 128 (22): 145.
3. Younes A et al.: Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010; 363(19): 1812–1821.
4. Roemer MG et al.: PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *JCO* 2016; 34(23): 2690–2697.
5. Ansell SM et al.: PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 311–319.
6. Viardot A et al.: Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2016; 127(11): 1410–1416.
7. Wang ML et al.: Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369(6): 507–516.
8. Byrd JC et al.: Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371(3): 213–223.
9. Wilson WH et al.: Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nature Medicine* 2015; 21: 922–926.
10. Davies AJ et al.: A prospective randomised trial of targeted therapy for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) based upon real-time gene expression profiling: the Remodl-B study of the UK NCRI and SAKK lymphoma groups (ISRCTN51837425). *Blood* 2015; 126: 812.
11. Furman RR et al.: Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 370(11): 997–1007.
12. Zydelig® Rote-Hand-Brief: Gilead Sciences GmbH, Martinsried/München, 22. August 2016.
13. Nowakowski GS et al.: Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-Cell lymphoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2014; 33: 251–257.
14. Roberts AW et al.: Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374(4): 311–322.
15. Locke FL et al.: Clinical and biologic covariates of outcomes in ZUMA-1: a pivotal trial of axicabtagene ciloleucel (axi-cel; KTE-C19) in patients with refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (r-NHL). Abstract #7512. Presented at the 2017 ASCO Annual Meeting, June 5, 2017 ASCO 2017.