



Prof. Dr. med.  
Markus G. Manz  
Zürich



PD Dr. med.  
Alexandre Theocharides  
Zürich

## Ausgewählte Studien aus der Hämato-Onkologie

vorgestellt und kommentiert von Prof. Markus G. Manz und PD Dr. Alexandre Theocharides  
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich

Alexandre.Theocharides@usz.ch

Woyach JA et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med 2018;379:2517-28.

### Ibrutinib-basierte Therapie gegenüber Immunchemotherapie bei älteren Patienten mit unbehandelter CLL

#### Hintergrund

Ibrutinib ist von der Food and Drug Administration für die Behandlung von Patienten mit unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) seit 2016 zugelassen. Diese Behandlung wurde aber nicht mit der Immunchemotherapie verglichen. Eine entsprechende Phase-3-Studie wird in dieser Arbeit präsentiert.

#### Methoden

Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter, die eine unbehandelte CLL hatten, wurden in folgende Gruppen randomisiert: Bendamustin plus Rituximab (BR), Ibrutinib allein oder Ibrutinib plus Rituximab.

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Das Alliance Data and Safety Monitoring Board entschied sich für die Freigabe der Daten nachdem der nach Protokoll spezifizierte Wirksamkeits-Schwellenwert erreicht worden war.

#### Resultate

Insgesamt 183 Patienten wurden mit BR behandelt, 182 erhielten Ibrutinib, und 182 Ibrutinib plus Rituximab. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde nur mit BR erreicht. Das geschätzte progressionsfreie Überleben betrug nach 2 Jahren 74% mit BR und war mit der Ibrutinib-Monotherapie (87%, Hazard

Ratio für Krankheitsprogression oder Tod, 0,39; 95% Konfidenzintervall (CI), 0,26 bis 0,58;  $P < 0,001\%$ ), sowie der Ibrutinib-Rituximab-Kombinationstherapie (88%, Hazard Ratio, 0,38; 95% CI, 0,25% bis 0,59;  $P < 0,001$ ) höher.

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Ibrutinib plus Rituximab-Gruppe und der Ibrutinib-Gruppe im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben.

(Hazard Ratio, 1,00; 95% CI, 0,62 bis 1,62;  $P = 0,49$ ). Bei einem medianen Follow-up von 38 Monaten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Behandlungsgruppen in Bezug auf das Gesamtüberleben. Die Rate von Klasse 3,4 oder 5 hämatologischen Nebenwirkungen war mit BR (61%) höher als mit Ibrutinib oder Ibrutinib plus Rituximab (41% bzw. 39%), während die Rate der Klasse 3,4 oder 5 nicht-hämatologischen Nebenwirkungen mit BR (63%) geringer war als mit den Ibrutinib-haltigen Therapien (je 74%).

#### Schlussfolgerungen

Die Schlussfolgerungen waren, dass bei älteren Patienten mit unbehandelter CLL die Behandlung mit Ibrutinib der Behandlung mit BR im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben überlegen war. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Ibrutinib und Ibrutinib plus Rituximab in Bezug auf das progressionsfreie Überleben.

#### Kommentar

- ▶ Die Chemotherapie-freie ambulante Behandlung ist heute eine Option bei der CLL.
- ▶ Diese Phase III Studie untersucht zwei Fragen bei älteren unbehandelten CLL Patienten:
  1. Ist eine Ibrutinib-basierte Therapie einer Chemoimmuntherapie mit BR überlegen?
  2. Wird durch die Zugabe von Rituximab zu Ibrutinib eine höhere Wirksamkeit erzielt?

Während die erste Frage mit ja beantwortet werden kann, trifft dies auf die zweite Frage nicht zu. Natürlich liegt wie bei vielen Studien die Wahrheit im Detail. Der Vorteil einer Ibrutinib-basierten Therapie widerspiegelt sich in einem längeren Progressionsfreien Überleben (PFS; primärer Studienendpunkt), jedoch nicht in einem besseren Zwei-Jahres-Gesamtüberleben (OS; ein sekundärer Studienendpunkt). Auffällig ist, dass bei Ibrutinib-basierter Therapie absolut mehr Todesfälle auftraten (Je 13 versus 2). Die Ursachen für Todesfälle in der Ibrutinib-Gruppe waren, neben

CLL-Progression, Infektionen, sekundäre Malignome sowie unerklärte Todesfälle.

- ▶ Patienten mit Ibrutinib-basierter Therapie litten häufiger an Vorhofflimmern und arterieller Hypertonie unter Therapie. Diese bekannten Nebenwirkungen sind am ehesten auf sogenannte «Off-target» Effekte des BTK-Inhibitors zurückzuführen und müssen bei der Therapiewahl berücksichtigt werden.
- ▶ Eine wichtige Frage ist auch, ob eine Chemotherapie-freie Behandlung in einer niedrigeren Inzidenz von Sekundärmalignomen resultiert. Dies konnte in dieser Studie nicht belegt werden, möglicherweise aufgrund der medianen Beobachtungszeit von 38 Monaten.
- ▶ Eine weitere Frage ist, ob Patienten mit bestimmten genetischen Anomalien eher einer Ibrutinib-basierten Therapie zugeführt werden sollten. Insgesamt zeigten alle Subgruppen-Analysen einen PFS-Vorteil bei den mit Ibrutinib-behandelten Patienten. Dieser war (wie zu erwarten) am grössten bei Patienten mit einer del(17p).

► Eine Chemotherapie-freie Behandlung ist also bei unbehandelten älteren CLL-Patienten möglich. Die Zugabe von Rituximab scheint keinen zusätzlichen Benefit zu erzeugen. Obwohl eine Ibrutinib-Monotherapie natürlich mit weniger Aufwand und ambulant durchgeführt werden kann, hat jedoch auch eine Therapie mit BR einen Vorteil: sie wird nach sechs Zyklen abgeschlossen, während Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression eingenommen werden muss. Die Frage, ob Ibrutinib, ähnlich wie bei der chronischen myeloischen Leukämie, abgesetzt werden kann, ohne dass es zu einem Rezidiv kommt, wurde in dieser Studie natürlich nicht untersucht. Ein diesbezüglich möglicherweise wichtiger Hinweis liefert die Studie jedoch: Eine MRD-Negativität wurde bei Ibrutinib-basierter Therapie signifikant weniger häufig beobachtet als unter BR. Entsprechend kann davon ausgegangen werden, dass Ibrutinib nicht zu einer Eradi-

kation des CLL-Klons führt. Zukünftige Studien (NCT0373798, NCT03701282) werden untersuchen, ob Kombinationstherapien zur MRD-Negativität beitragen können. Dabei gibt es schon positive Signale von frühen Studien mit Venetoclax-Ibrutinib-Kombinationen (Rogers et al., Blood 2017; 130:431-431).

► Am letzten Jahresmeeting der American Society of Hematology 2018 wurde zudem über eine ähnliche Studie bei jüngeren CLL-Patienten berichtet (Blood 2018 132:LBA-4). Dabei wurde die Standard-Immunochemotherapie (FCR) mit Ibrutinib-Rituximab verglichen. Es zeigte sich bei einem medianen Follow-up von 33.4 Monaten, wie bei der hier vorgestellten Studie, ein PFS-Vorteil bei der IR-Gruppe. Die Ibrutinib-Monotherapie wurde hier nicht untersucht. Somit werden auch jüngere CLL-Patienten in Zukunft wahrscheinlich von einer Chemotherapiefreien Behandlung profitieren können.

Frick M et al Role of Donor Clonal Hematopoiesis in Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol 2018; 37:375-385.

## Rolle der klonalen Donor-Hämatopoese bei der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation

### Hintergrund

Eine klonale Hämatopoese unbestimmter Signifikanz (CHiP) tritt im Blut von ca. 20% der älteren Menschen auf. CHiP ist mit einem erhöhten Risiko für hämatologische Malignome und einer erhöhten Gesamtmortalität vergesellschaftet. Ob Spender mit CHiP für eine Stammzellspende geeignet sind, ist nicht bekannt. In dieser Studie wurde umfassend untersucht, wie ein sogenanntes «Donor-CHiP» das Ergebnis der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSZT) beeinflusst.

### Methoden

Blutproben von 500 gesunden, verwandten HSZT-Spendern (Alter  $\geq 55$  Jahre) wurden zum Zeitpunkt der Stammzellspende mit einer gezielten Sequenzierung von 66-Genen untersucht. Die Auswirkung eines Donor-CHiPs auf das Empfänger-Outcome, einschliesslich Graft-versus-Host Disease (GVHD), kumulative Inzidenz von Rückfällen/Progression (CIR/P) und Gesamtüberleben (OS) wurde analysiert.

### Resultate

Insgesamt wurden 92 klonale Mutationen mit einer mittleren Allelfrequenz von 5,9% in 80 von 500 Spendern (16,0%) identifiziert. Die CHiP-Prävalenz war bei Spendern im Zusammenhang

mit Patienten mit myeloiden Neoplasien höher als bei Patienten mit lymphoiden Neoplasien (19,2% v. 6,3%;  $P \leq 0.001$ ). Bei den Empfängern von Donor-CHiP, fand sich eine hohe kumulative Inzidenz von chronischer GVHD (cGVHD; Hazard Ratio[HR], 1,73; 95% CI, 1,21 bis 2,49;  $P = 0.003$ ) und ein niedrigeres CIR/P (univariate Analyse: HR, 0,62; 95% CI, 0,40 bis 0,97;  $P = 0.027$ ; multivariate Analyse: HR, 0,63; 95% CI, 0,41 bis 0,98;  $P = 0.042$ ), aber keine Auswirkung auf die Nicht-Rezidiv-bedingte Mortalität. Die serielle Quantifizierung von 25 Mutationen zeigte eine Expansion von 24/25 Klonen und eine überproportionale Expansion in der Hälfte dieser Klone. Eine Spenderzell-Leukämie wurde bei zwei Empfängern beobachtet. Das Gesamtüberleben des Empfängers war nicht vom Donor-CHiP-Status betroffen (HR, 0,88; 95% CI, 0,65 bis 1,321;  $P = 0.434$ ).

### Schlussfolgerungen

Die allo-HSZT von älteren, verwandten Spendern mit CHiP scheint sicher und beeinflusst das Gesamtüberleben des Empfängers nicht ungünstig. Zukünftige Studien mit jüngeren und nicht verwandten Spendern sind notwendig, um diese Ergebnisse weiter zu überprüfen. Weitere Studien und mechanistische Experimente werden zeigen, ob ein Donor-CHiP die cGVHD-Entwicklung fördern und das Rückfall-/Progressionsrisiko verringern kann.

### Kommentar

- Mindestens 10% aller Individuen im Alter von 70 oder mehr Jahren weisen eine klonale Hämatopoese ( $>2\%$ ) unbestimmter Signifikanz (Englisch: Clonal Hematopoiesis of indeterminate potential, CHiP) auf (Jaiswal et al., N Engl J Med 371:2488-2498; Genovese et al., N Engl J Med 371:2477-2487). Diese ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung hämatologischer Neoplasien und dem Erleiden von kardiovaskulären Ereignissen assoziiert (Jaiswal et al., N Engl J Med 377:111-121, 2017).
- Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (Allo-HSZT) wird zunehmend auch bei älteren Patienten mit

hämatopoetischen Stammzellerkrankungen durchgeführt. Entsprechend kann davon ausgegangen werden, dass auch Individuen mit CHiP bei einer verwandten allo-HSZT in der Vergangenheit Stammzellen gespendet haben. Da CHiP nicht bei der aktuellen Spenderabklärung gesucht wird, muss davon ausgegangen werden, dass diese Konstellation regelmässig bei allo-HSZT vorkommt. Die Frage ist nun, ob ein sogenanntes «Donor-CHiP» sich für den Empfänger negativ auswirken kann. Diese retrospektive Studie an 500 Spender-Empfänger-Paaren beantwortet diese Frage mit «nein». Die statistische

Auswertung liefert aber auch interessante Ergebnisse, welche in Zukunft weiter untersucht werden müssen.

- o CHiP war häufiger bei Spendern für Patienten mit myeloischen Neoplasien als bei Patienten mit lymphatischen Neoplasien. Dies könnte auf einen hereditären Ursprung bei myeloischen Neoplasien deuten.
- o Empfänger von Donor-CHiP zeigten ein rascheres Engraftment von neutrophilen Granulozyten. Möglicherweise haben Donor-CHiP-Zellen einen Wachstumsvorteil und proliferieren schneller.
- o Empfänger von Donor-CHiP entwickelten häufiger eine chronische, jedoch nicht eine akute GvHD. Dabei war eine CHiP-Mutation in *DNMT3A* signifikant mit der Entwicklung einer chronischen GvHD (insbesondere okulär) assoziiert. In diesem Kontext ist es interessant, dass myeloide Zellen des CHiP-Klons Inflammation auslösen (vermehrt IL-1 und IL-6 Produktion). Zudem ist *DNMT3A* ein epigenetischer Regulator für die T-Zell-Differenzierung. Beides könnte zur chronischen GvHD beitragen.
- o Empfänger von Donor-CHiP zeigten weniger Rezidive und Krankheitsprogression. Dieser Vorteil war jedoch v.a. bedingt durch Patienten, welche nicht in einer CR transplantiert wur-

den. Auch hier könnten Donor-CHiP-Zellen gegenüber residuellen, malignen Zellen einen Wachstumsvorteil haben. Zudem könnte auch zusammen mit der GvHD der Graft-versus-Leukemia-Effekt bei Donor-CHiP ausgeprägter sein. Ein Donor-CHiP beeinflusste jedoch das Gesamtüberleben insgesamt nicht in der Kohorte.

- o Die Entwicklung einer Spenderleukämie wurde in 2 Fällen beobachtet. Beide Spender hatten ein CHiP. Spenderleukämien wurde nicht bei Spendern ohne CHiP beobachtet.
- ▶ Das Mediane Follow-up für überlebende Patienten war 3.3 Jahre. Somit kann der Einfluss von Donor-CHiP in dieser Studie auf z.B. Atherosklerose und kardiovaskuläre Ereignisse nur bedingt untersucht werden.
- ▶ Insgesamt liefert diese Studie also interessante Beobachtungen und lässt gewisse biologische und pathogenetische Mechanismen vermuten. Unmittelbar zeigt sie aber auch, dass ein Donor-CHiP kein Argument gegen eine Stammzellspende sein sollte. Dies muss natürlich in prospektiven Studien belegt werden. In der Zwischenzeit werden wir uns die Frage stellen müssen, ob wir im Rahmen von Spenderabklärungen ein CHiP suchen sollen. Am besten erfolgt dies strukturiert im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie.