Optimierung der Behandlung des Mantelzelllymphoms: Fallbasierte Empfehlungen von EU-Experten

DECERA CLINICAL Education

Einleitung

In diesem Modul legt Mats Jerkeman, MD, PhD, die europäische Sichtweise des aktuellen Behandlungsalgorithmus, der Leitlinien und evidenzbasierte Ansätze für die optimale Integration verfügbarer Therapien bei der Behandlung von Patienten mit Mantelzelllymphom (MCL) dar. Dabei werden insbesondere Alter, der Allgemeinzustand, das Vorliegens von Hochrisiko-Merkmalen, sowie bestehende Komorbiditäten und Begleitmedikation bei den Empfehlungen berücksichtigt.

Die in diesem Modul besprochenen Kernpunkte werden durch Miniaturbilder aus dem begleitenden, herunterladbaren PowerPoint-Foliensatz veranschaulicht, der **hier** zu finden ist oder durch Klicken auf eines der Miniaturbilder der Folien neben dem Expertenkommentar heruntergeladen werden kann.

Überblick über MCL

MCL: Hintergrund

Das Mantelzelllymphom (MCL) ist ein klinisch heterogenes B-Zell Lymphom (NHL).[1,2] Es kann indolent (schleichend, wenig Symptome) verlaufen, aber auch sehr aggressiv (schnell wachsend) und mitunter schlecht auf Therapie ansprechen. Die Inzidenz des MCLs liegt in den Vereinigten Staaten und Europa bei etwa 5 % bis 7 % aller Lymphome. In asiatischen Ländern ist es weniger verbreitet. Es ist durch die Translokation t(11;14) gekennzeichnet, was zu einer Überexpression von Cyclin D1 führt. Das mediane Alter bei der Diagnose liegt bei etwa 70 Jahren, und ca. 3 von 4 mit MCL diagnostizierten Patienten sind männlich. In der Regel wird das MCL im fortgeschrittenen Stadium, häufig auch mit extranodaler Beteiligung wie Knochenmark, Magen-Darm-Trakt und Milz, diagnostiziert. Das MCL spricht oft initial gut auf Therapie an, häufig kommt es jedoch im weiteren Verlauf zu einem Krankheitsrückfall. Derzeit ist unklar, ob ein Patient mit MCL von der Krankheit geheilt werden kann.

MCL: Risikofaktoren

Bei Patienten mit MCL gibt es mehrere anerkannte biologische Risikofaktoren, die für die Therapieentscheidung von wichtiger Bedeutung sind. Zu den biologischen Faktoren, die mit einem günstigen Behandlungsergebnis im Zusammenhang stehen, gehören eine niedrige Proliferationsrate mit einer Ki-67-Expression von ≤10 % und das Vorliegen eines stabilen Karyotyps.[3] Patienten mit hypermutierten *IGHV* und SOX-11-Negativität haben eine bessere Prognose. Diese Faktoren stehen im Zusammenhang mit den eher indolenten Fällen von MCL.

Ein wichtiger Hochrisikofaktor ist das Vorliegen einer nicht-klassischen Histologie, insbesondere der blastoiden und pleomorphen MCL-Subtypen. Eine hohe Proliferationsrate mit einer Ki-67-Expression von >30 % ist ebenfalls ein Faktor für eine schlechte Prognose. Der wichtigste biologische Hochrisikofaktor für eine schlechte Prognose ist jedoch das Vorliegen einer *TP53*-Mutation, die Patienten zu einem kürzeren Ansprechen auf die Chemoimmuntherapie (CIT), den konventionellen Behandlungsstandard beim MCL, prädisponiert.

Derzeit besteht eine kritische Wissenslücke darin, wie Patienten mit Hochrisiko-MCL zu behandeln sind, insbesondere solche mit einer *TP53*-Mutation oder einer p53-Proteinüberexpression, da es momentan keine eindeutige Lösung oder einen Konsens gibt. Bedeutsam ist, dass die Entwicklung neuartiger Substanzen und Ansätze erhebliche Vorteile für die CIT gebracht hat.

NCCN-Leitlinien: Aktualisierte diagnostische Abklärung beim MCL

Die initiale Diagnostik umfasst eine körperliche Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung der peripheren Lymphknoten und des Waldeyer-Rachenrings.[4] Die Bestimmung des großen Blutbildes mit Differentialblutbild ist wichtig, da viele Patienten mit einer Lymphozytose (Vermehrung von bestimmten Zellen am Anteil der weißen Blutkörperchen) vorstellig werden. Ein wesentlicher Prognosefaktor beim MCL ist die Bestimmung des Laktatdehydrogenase-Spiegels. Zur Ausbreitungsdiagnostik, insbesondere vor einer Therapie, werden in der Regel CT-Untersuchungen durchgeführt.

In einigen Fällen, wie z. B. bei Patienten mit einem möglichen MCL im begrenzten Stadium, für die eine alleinige Strahlentherapie infrage kommt, werden eine Endoskopie, eine Knochenmarkbiopsie mit Aspirat und ein PET-Scan empfohlen, um das Vorliegen einer lokalisierten Erkrankung sicher zu bestätigen.

Sich entwickelnde globale Versorgungsstandards beim MCL: Erstlinientherapie

Fallstudie: Individualisierte initiale Therapie eines Patienten mit MCL, der eine Erstlinientherapie benötigt

In Bezug auf die Erstlinientherapie von Patienten mit MCL beginne ich mit einem 70-jährigen Mann mit nicht eingestelltem hohen Blutdruck, Vorhofflimmern und Diabetes, bei dem neu ein klassisches MCL diagnostiziert wurde. Das initiale Staging ergab ein Stadium III mit Beteiligung von Lymphknoten an Hals und Bauchraum. Der größte Lymphknoten war 4 cm groß. Eine Gewebebiopsie ergab einen Ki67-Score von 40 %. Die genetische Analyse zeigte, dass keine *TP53*-Mutations vorlag.

In Anbetracht des Alters und des Allgemeinzustands des Patienten ist er kein idealer Kandidat für ein aggressives oder intensives Chemotherapieschema wie hochdosiertem Cytarabin als Erstlinientherapie. Er ist besser für ein weniger intensives Chemotherapieschema wie BR (Bendamustin/Rituximab) oder Bortezomib/Rituximab plus Cyclophosphamid/Doxorubicin/Prednison (VR-CAP) geeignet. Aufgrund der bestehenden Begleiterkrankungen des Patienten ist ein BR-basiertes Behandlungsschema jedoch meine bevorzugte Behandlungswahl.

Decera Clinical Education hat ein interaktives Tool zur Entscheidungsunterstützung entwickelt, das **hier** zu finden ist. Es kann verwendet werden, um Erstlinien-Behandlungsempfehlungen von 5 EU-Experten für Patienten mit neu diagnostiziertem MCL auf der Grundlage mehrerer Krankheitsmerkmale abzurufen, einschließlich des Vorliegens oder Fehlens von Hochrisiko-Merkmalen und/oder Begleiterkrankungen, des Alters bei der Diagnose und des Allgemeinzustands.

Richtlinien des EHA-EU MCL-Netzwerks: Unbehandeltes MCL

Ich werde nun die Leitlinien für die Erstlinientherapie für Patienten mit MCL in der Europäischen Union zusammenfassen, die kürzlich von der European Hematology Association (EHA) und dem European MCL Network aktualisiert wurden.[5] Für Patienten mit neu diagnostiziertem, asymptomatischem MCL mit indolenten klinischen und biologischen Merkmalen wird in erster Linie ein „Watch-and-Wait"-Ansatz (Beobachten und Abwarten) empfohlen. Für Patienten mit einem MCL im begrenzten Stadium (mit Erkrankung im Stadium I) lautet die Empfehlung Beobachtung, Bestrahlung der betroffenen Region (Involved-Site-Radiotherapie) und/oder systemische Behandlung. Bei Fällen von MCL im begrenzten Stadium mit Risikofaktoren lautet die Empfehlung, die Behandlung so durchzuführen, als ob der Patient eine Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium hätte.

Wenn ein symptomatisches MCL diagnostiziert wird, was die häufigere Form der Erstvorstellung ist, sollte die Behandlungsempfehlung das Alter und den Allgemeinzustand berücksichtigen. Die Behandlungsoptionen für jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand mit neu diagnostiziertem MCL hängen von der Verfügbarkeit kovalenter BTK-Inhibitoren in der Erstlinie ab. Die Behandlung beinhaltet in dieser Situation eine CIT-Basistherapie (CIT-Backbone), welche mit oder ohne einen durch die EMA zugelassenen kovalenten BTK-Inhibitor eingesetzt wird. Stand Mai 2026 ist Ibrutinib in der Europäischen Union von der EMA für jüngere Patienten, die in einem guten Allgemeinzustand sind, in diesem Setting zugelassen. Zur Auswahl stehen CIT-Basistherapien wie R-CHOP, R-DHAP und Rituximab plus Dexamethason/Cytarabin/Oxaliplatin mit oder ohne ASCT (autologe Stammzelltransplantation), gefolgt von einer Erhaltungstherapie.

Für Patienten mit symptomatischem MCL, die älter oder in schlechtem Allgemeinzustand sind, umfassen die Behandlungsempfehlungen eine CIT mit oder ohne einen von der EMA zugelassenen kovalenten BTK-Inhibitor, gefolgt von einer Erhaltungstherapie. In diesem Setting gehören zu den potenziellen CIT-Behandlungen BR, VR-CAP, Rituximab plus Bendamustin/Cytarabin und R-CHOP. Für Patienten, die älter oder in schlechtem Allgemeinzustand sind, ist die Kombination eines kovalenten BTK-Inhibitors alleine mit Rituximab von der EMA noch nicht als Erstlinientherapie zugelassen.

In Bezug auf jüngere Patienten mit neu diagnostiziertem MCL bestehen bei Patienten Patienten mit biologischer Hochrisiko-Erkrankung Unsicherheiten über die beste Therapiestrategie. Dazu gehören Erkrankungen mit blastoider Histologie, hoher Proliferationsrate und – von größter Bedeutung – eine TP53-mutationspositive Erkrankung. Erfreulicherweise befinden sich mehrere neue und sich entwickelnde Wirkstoffklassen und Behandlungskombinationen für Patienten, die in diese Hochrisikokategorie fallen, in der Entwicklung. Zu den aufkommenden neuartigen Substanzen gehören CAR-T-Zell-Therapien, auf BTK-Inhibitoren basierende Strategien, bispezifische Antikörper und BCL2-Inhibitoren.

Im Folgenden erläutere ich die verfügbare Evidenz zur Unterstützung der Therapieentscheidung bei Patienten mit neu diagnostiziertem MCL genauer.

TRIANGLE: Randomisierte Phase-III-Studie zur ASCT nach einer Induktion mit Rituximab/Ibrutinib/ Ara-C beim MCL

Kovalente BTK-Inhibitoren sind bei der Behandlung von MCL sehr wichtig. Ibrutinib ist ein „First-in-Class“ kovalenter BTK-Inhibitor, der die Behandlung hämatologischer Malignome revolutioniert hat. TRIANGLE ist eine wichtige randomisierte, 3-Arm-Phase-III-Studie, die alternierendes R-CHOP/R-DHAP mit oder ohne Ibrutinib untersuchte.[3] Diese Studie wurde vom European MCL Network durchgeführt. Es gab 2 Ibrutinib-haltige Arme; Patienten in einem dieser Arme erhielten eine ASCT (Arm A + I) und Patienten im anderen Ibrutinib-haltigen Arm erhielten keine ASCT (Arm I). In beiden Ibrutinib-haltigen Armen folgte auf die Behandlung mit oder ohne ASCT eine zweijährige Erhaltungstherapie mit Ibrutinib. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab konnte gemäß den nationalen Richtlinien bei allen ansprechenden Patienten unabhängig vom Behandlungsarm verabreicht werden. In die Studie wurden 870 Patienten im Alter von 65 Jahren oder jünger mit zuvor unbehandeltem MCL im Stadium II–IV aufgenommen, die für eine ASCT infrage kamen und für eine Behandlung mit hochdosiertem Cytarabin geeignet waren.

Der primäre Endpunkt war das versagensfreie Überleben (FFS), zu den sekundären Endpunkten gehörten Ansprechraten, progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS) und Sicherheit.

TRIANGLE: 4-Jahres-FFS und 4-Jahres-OS

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55 Monaten zeigte die TRIANGLE-Studie die Überlegenheit von CIT plus Ibrutinib mit ASCT (Arm A + I) gegenüber der Standard-CIT allein (ohne Ibrutinib) gefolgt von einer ASCT (Arm A) hinsichtlich der 4-Jahres-FFS-Raten (82 % vs. 70 %; jeweils; HR: 0,64; P = 0,0026) und der 4-Jahres-OS-Raten (88 % vs. 81 %; jeweils; HR: 0,587; P = 0,0036). Die 4-Jahres-FFS-Raten zeigten, dass Arm A + I Arm I, in dem die Patienten CIT plus Ibrutinib ohne eine ASCT erhielten, nicht überlegen war (82 % vs. 81 %; HR: 0,83; P = 0,21). Zudem wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55 Monaten die FFS-Überlegenheit von Arm A gegenüber Arm I nicht bestätigt (70 % vs. 81 %; HR: 1,29; P = 0,9890). In Bezug auf das OS zeigten die Ergebnisse die Überlegenheit von Arm I und Arm A + I gegenüber Arm A (90 % vs. 88 % vs. 81 %, jeweils). Diese Ergebnisse bestätigen die Überlegenheit der Zugabe von Ibrutinib zur CIT ohne ASCT (Arm I) gegenüber einer ASCT-haltigen Behandlung ohne Ibrutinib (Arm A) sowohl hinsichtlich des FFS als auch des OS.

Bedeutsam ist, dass das Fehlen eines Unterschieds im OS zwischen Arm I und Arm A + I darauf hindeutet, dass eine ASCT bei jüngeren Patienten (65 Jahre oder jünger) mit MCL nicht mehr erforderlich ist, wenn Ibrutinib, ein kovalenter BTK-Inhibitor, in der Induktionsphase hinzugegeben wird und die Erhaltungstherapie Rituximab sowie 2 Jahre Ibrutinib umfasst. Daher ist Arm I der aktuelle Versorgungsstandard für jüngere Patienten mit MCL.

In meiner klinischen Praxis würde ich dieses Behandlungsschema bei jüngeren Patienten, die in einem guten Allgemeinzustand sind, mit zuvor unbehandeltem MCL bis zu einem Alter von etwa 70 Jahren in Betracht ziehen.

ECHO: BR mit oder ohne Acalabrutinib bei zuvor unbehandeltem MCL

Bedeutsam ist, dass die kovalenten BTK-Inhibitoren der zweiten Generation, Acalabrutinib und Zanubrutinib, selektiver für BTK sind als der kovalente BTK-Inhibitor der ersten Generation, Ibrutinib. Eine weitere wichtige randomisierte Studie zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit MCL ist die Phase-III-Studie ECHO (NCT02972840). Im Vergleich zur TRIANGLE-Studie untersuchte ECHO Acalabrutinib plus BR versus Placebo plus BR bei einer älteren Patientenpopulation mit MCL. In der ECHO-Studie wurden 635 Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter mit zuvor unbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT infrage kamen, randomisiert einer Behandlung zugewiesen.[7] Acalabrutinib oder Placebo wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität verabreicht. In beiden Armen wurde bei Patienten, die ein vollständiges Ansprechen (CR)/partielles Ansprechen (PR) auf die Induktionstherapie erreichten, eine Rituximab-Erhaltungstherapie über 2 Jahre durchgeführt. Bemerkenswert ist, dass ein Crossover vom Placebo-Arm in den Acalabrutinib-Arm nach einer Krankheitsprogression zulässig war.

Der primäre Endpunkt war das PFS, welches von einem unabhängigen Prüfungsausschuss überprüft worden war (independent review committee, IRC), und die sekundären Endpunkte umfassten ORR, OS und Sicherheit.

ECHO: PFS und OS

Die ECHO-Studie zeigte einen deutlichen Vorteil hinsichtlich des PFS durch die Zugabe von Acalabrutinib zu BR. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60,8 Monaten betrug das mediane PFS im Arm mit Acalabrutinib plus BR 72,5 Monate gegenüber 47,8 Monaten im Arm mit Placebo plus BR (HR: 0,68; 95% KI: 0,53–0,87; P = 0,0022). Von den 100 Patienten, bei denen es im Placebo-plus-BR-Arm zu einer Krankheitsprogression kam, erhielten 79 % anschließend einen BTK-Inhibitor.

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse waren die OS-Daten noch unreif, aber es gab einen Trend zu einem OS-Vorteil im Acalabrutinib-haltigen Arm, trotz des Einschlusses von Patienten, die nach einer Progression im Placebo-Arm in den Acalabrutinib-Arm wechselten (HR: 0,87; 95 % KI: 0,67-1,13).

ENRICH: Ibrutinib + Rituximab vs. Chemoimmuntherapie bei zuvor unbehandelten älteren Patienten mit MCL

ENRICH ist eine weitere wichtige Studie für eine ältere Patienten. Diese Phase-III-Studie wurde bei Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter durchgeführt, die nicht für eine ASCT infrage kamen und ein zuvor unbehandeltes MCL im Stadium II–IV aufwiesen, das entweder eine Cyclin-D1-Überexpression oder t(11;14)(q13;q32) zeigte, ohne Beteiligung des Zentralnervensystems.8 Die Patienten wurden nach der Wahl des Prüfarztes zwischen R-CHOP oder BR stratifiziert. Danach wurden die Patienten randomisiert entweder einer Chemotherapie mit Ibrutinib plus Rituximab oder einer Chemotherapie mit Rituximab zugeteilt. Diejenigen, die Ibrutinib plus Rituximab als Induktionstherapie erhielten, erhielten auch eine Erhaltungstherapie mit Ibrutinib plus Rituximab über 2 Jahre, und diejenigen im Arm mit Rituximab-basierter Chemotherapie erhielten eine Rituximab-Erhaltungstherapie über 2 Jahre. Insgesamt wurden 397 Patienten in die ENRICH-Studie aufgenommen.

Der primäre Endpunkt war das PFS, zu den sekundären Endpunkten gehörten OS und Sicherheit. Bedeutsam ist, dass ENRICH die erste Studie ist, die den Einsatz einer CIT bei älteren Patienten mit MCL in der Erstlinie infrage stellt. Sie wurde von der British Lymphoma Group in Zusammenarbeit mit der Nordic Group durchgeführt.

ENRICH: PFS (Gesamtpopulation)

In der gesamten Patientenpopulation betrug das mediane PFS bei den Patienten, die Ibrutinib plus Rituximab erhielten, 65,3 Monate gegenüber 42,2 Monaten bei denjenigen, die eine Rituximab-basierte Chemotherapie erhielten (HR: 0,69; 95 % KI: 0,52–0,90; *P* = 0,003). Es handelte sich um eine positive Studie, die einen deutlichen Vorteil in Bezug auf das PFS für das kovalente, auf einem BTK-Inhibitor basierende, chemotherapiefreie Behandlungsschema zeigte.

ENRICH: PFS von IR vs. Wahl zwischen R-CHOP oder BR-Immunchemotherapie

Interessanterweise war der PFS-Vorteil durch die zusätzliche Gabe von Ibrutinib sehr stark von der Wahl der CIT abhängig. Das 5-Jahres-PFS der Patienten in der Ibrutinib-plus-Rituximab-Gruppe betrug 52,4 % gegenüber 19,2 % bei den Patienten, die R-CHOP erhielten (HR: 0,37; 95% KI: 0,22-0,62). Bei denjenigen, die BR erhielten, lag das 5-Jahres-PFS bei 47,4 % gegenüber 50,8 % bei denjenigen, die Ibrutinib plus Rituximab erhielten (HR: 0,91; 95 % KI: 0,66-1,25). Der PFS-Vorteil der zusätzlichen Gabe von Ibrutinib zu Rituximab war im Vergleich zu R-CHOP deutlicher ausgeprägt, was zeigt, dass Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter mit MCL unter einer Behandlung mit R-CHOP im Vergleich zu Ibrutinib plus Rituximab, einem chemotherapiefreien Behandlungsschema, in der Erstlinie schlechter abschneiden. Insgesamt ist R-CHOP eine unterlegene Behandlungsoption, die für ältere Patienten mit MCL im Vergleich zu Ibrutinib plus Rituximab oder BR vermieden werden sollte.

MANGROVE: Zanubrutinib + Rituximab vs. BR bei unbehandeltem MCL

Wichtig ist anzumerken, dass die laufende randomisierte Phase-III-Studie MANGROVE die Wirksamkeit und Sicherheit eines weiteren kovalenten BTK-Inhibitors, Zanubrutinib, in Kombination mit Rituximab versus BR bei Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter, aber jünger als 70 Jahre mit MCL vergleicht (NCT04002297). Die Patienten müssen vorbestehende Begleiterkrankungen aufweisen, die eine ASCT ausschließen.9 Insgesamt wurden 510 Patienten in diese Studie aufgenommen. Im Zanubrutinib-haltigen Induktionsarm erhalten die Patienten eine Zanubrutinib-Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung.

Der primäre Endpunkt ist das PFS nach IRC, die sekundären Endpunkte umfassen das PFS, die ORR, das OS und die Sicherheit nach Einschätzung des Prüfers. Die Auswertung dieser Studie wird mit Spannung erwartet.

Weitere experimentelle Kombinationen bei unbehandeltem MCL

Frühe Ergebnisse aus der Phase-II-Studie TrAVeRse, welche die Kombination von Acalabrutinib mit Venetoclax und Rituximab bei therapienaivem MCL untersuchte, zeigten eine vielversprechende Aktivität und ein zufriedenstellendes Sicherheitsprofil (NCT05951959).[10] Das alternierende Behandlungsschema aus BR und Rituximab/hochdosiertem Cytarabin wurde im Rahmen einer Zusammenarbeit zwischen dem Dana-Farber Cancer Institute und der Washington University in St. Louis als Induktionstherapie vor einer ASCT für Patienten mit MCL, die für eine Transplantation infrage kommen, entwickelt. Dieses Behandlungsschema führte zu hohen Ansprechraten und dauerhaften Remissionen (NCT01661881, NCT02728531).[11] Die laufende, einarmige Phase-I/II-Studie MAVO untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib plus Venetoclax und Obinutuzumab bei Patienten mit unbehandeltem oder rezidiviertem/refraktärem (R/R) MCL (NCT04855695). Frühe Ergebnisse aus dieser Studie zeigten, dass das Regime gut verträglich und wirksam bei R/R MCL, therapienaivem MCL sowie bei Patienten mit TP53-mutationspositiver Erkrankung ist.[12] Darüber hinaus untersuchte die einarmige OAsis-Studie Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab bei Patienten mit MCL; die Kombination war gut verträglich und erbrachte hohe Ansprechraten bei Patienten mit zuvor unbehandeltem sowie R/R MCL.[13] Schließlich untersucht die Phase-II-Studie BOVen Zanubrutinib plus Venetoclax und Obinutuzumab bei zuvor unbehandelten Patienten mit MCL. Unter 25 Patienten mit unbehandeltem MCL und einer TP53-Mutation betrug die beste Gesamtansprechrate 96 %, einschließlich einer CR-Rate von 88 %. Mehr als 80 % der Patienten erreichten eine nicht nachweisbare messbare Resterkrankung (uMRD), und die PFS- und OS-Raten nach 2 Jahren lagen bei 72 % bzw. 76 %.[14]

Bedeutende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit kovalenten BTK-Inhibitoren

Kovalente BTK-Inhibitoren: Potenzielle unerwünschte Ereignisse

Obwohl Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib selektiv auf BTK abzielen, üben sie auch auf andere Mechanimen Wirkungen aus, die einige der bei ihrer Anwendung beobachteten unerwünschten Ereignisse (UE) erklären.[15] Eine häufige Nebenwirkung ist Hautausschlag, der auf einen Effekt auf den EGFR, eine Rezeptor-Tyrosinkinase, zurückzuführen ist. Ein weiterer Off-Target-Effekt auf den EGFR ist Durchfall. Bedeutsam sind Effekte auf ≥ 3 Tyrosinkinasen (EGFR, ERBB4 und BMX), die zu einer kardialen Toxizität führen, wobei Vorhofflimmern am häufigsten beobachtet wird. Hypertonie und ventrikuläre Arrhythmien sind weitere kardiale UE, die mit einigen BTK-Inhibitoren im Zusammenhang stehen.

ITK ist eine T-zell-spezifische Tyrosinproteinkinase, die für die Vermittlung der intrazellulären Signalübertragung in normalen T-Zellen, neoplastischen T-Zellen und natürlichen Killerzellen wichtig ist. Eine Beeinflussung von ITK kann die Wirkung von CD20-Antikörpern wie Rituximab und Obinutuzumab antagonisieren. Das Abzielen auf BTK kann auch zur Hemmung des Enzyms TEC führen, welches an der Thrombozytenaktivierung beteiligt ist. Dies erklärt die Thrombozytendysfunktion, flächige und punktuelle Blutungsereignisse, die unter BTK-Inhibitoren beobachtet werden. Die Hemmung von BTK kann zudem zur Hemmung von JAK3 führen, was sich negativ auf die T-Zell-Funktion auswirken kann.

Ein schwerwiegendes UE im Zusammenhang mit kovalenten BTK-Inhibitoren ist die kardiale Toxizität.[16-18] Die am häufigsten beobachtete Kardiotoxizität ist Vorhofflimmern; es wird unter Ibrutinib häufiger berichtet, mit einer Inzidenz von 3,7 % bis etwa 12 %, verglichen mit Acalabrutinib (1,1 %) oder Zanubrutinib (1,9 %). Es ist wichtig, dass Patienten, die einen kovalenten BTK-Inhibitor erhalten, während der Behandlung auf Vorhofflimmern überwacht werden. Ein Elektrokardiogramm sollte zu Beginn der Behandlung und dann regelmäßig während der Behandlung erstellt werden. Wenn Vorhofflimmern diagnostiziert wird, sollten die Patienten kein Warfarin/Phenprocoumon erhalten, da es für die Verwendung mit einem BTK-Hemmer kontraindiziert ist; es kann ein direktes orales Antikoagulans wie Apixaban gegeben werden. Wenn das Vorhofflimmern medizinisch nicht beherrschbar ist, sollte der BTK-Hemmer abgesetzt werden.

Hypertonie ist ebenfalls ein häufiges kardiales UE unter Ibrutinib, scheint jedoch unter Acalabrutinib seltener aufzutreten. Es ist wichtig, die Patienten auf eine unter BTK-Inhibitoren neu auftretende Hypertonie zu überwachen, die gegebenenfalls eine Behandlung mit antihypertensiven Medikamenten erfordert.

Herzversagen ist bei allen 3 kovalenten BTK-Inhibitoren ein seltenes Ereignis. Eine weitere seltene, aber schwerwiegende kardial bedingte UE im Zusammenhang mit kovalenten BTK-Inhibitoren sind ventrikuläre Arrhythmien, eine seltene Ursache des plötzlichen Todes.

Besondere Überlegungen zur Behandlung von BTK-Inhibitor-UE

Es gibt einige spezifische UE im Zusammenhang mit der Anwendung kovalenter BTK-Inhibitoren, die besondere Erwägungen erfordern.[19-21] Einige Patienten können z. B. eine Lymphozytose entwickeln, einen Anstieg der Lymphozytenzahl, die in der Regel früh nach Beginn der Behandlung auftritt, sich aber normalerweise innerhalb von 2 Monaten wieder zurückbildet.

Kopfschmerzen sind ein weiteres UE, das mit kovalenten BTK-Inhibitoren im Zusammenhang steht, und treten im Vergleich zu den anderen kovalenten BTK-Inhibitoren häufiger unter Acalabrutinib auf. Sie sind normalerweise niedriggradig, treten früh auf – meist in den ersten Wochen der Behandlung – und klingen innerhalb von 1–2 Monaten unter der Therapie wieder ab. Im Allgemeinen lassen sie sich mit Paracetamol und Kaffee, Tee oder Koffeinpräparaten behandeln. Die Anwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) sollte wegen eines erhöhten Risikos für Blutungen und Thrombozytendysfunktionen vermieden werden.

Wie bereits erwähnt, steht Hautausschlag mit der Anwendung von kovalenten BTK-Inhibitoren im Zusammenhang. Es kann sich um einen asymptomatischen petechialen oder einen tastbaren, eruptiven, juckenden Ausschlag mit Pusteln handeln. Ein eruptiver Hautausschlag kann mit topischen

Antihistaminika oder Kortikosteroiden in Verbindung mit einer Dosisunterbrechung oder -reduzierung behandelt werden.

Bei Patienten mit MCL können Zweitmalignome auftreten. Es ist unklar, ob dies mit der Anwendung von kovalenten BTK-Inhibitoren oder mit früheren Behandlungen zusammenhängt. Hautkrebs ist bei Patienten mit MCL, die BTK-Inhibitoren erhalten, nicht ungewöhnlich. Patienten, die eine Behandlung mit einem kovalenten BTK-Inhibitor erhalten, sollten angewiesen werden, sich vor Sonneneinstrahlung zu schützen, und sollten zu regelmäßigen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen ermutigt werden.

Fortsetzung der Fallstudie: Individualisierte Erstbehandlung eines 70-jährigen Patienten mit MCL, der eine Erstlinientherapie benötigt

Zurück zum Fall des 70-jährigen Patienten, der in einem schlechten Allgemeinzustand ist, mit neu diagnostiziertem klassischem MCL. Meine Behandlungswahl ist BR in Kombination mit Acalabrutinib, basierend auf den Ergebnissen der TRIANGLE-, ECHO- und ENRICH-Studien.[3,7,8] Der Patient ist älter als 65 Jahre und aufgrund mehrerer Begleiterkrankungen in einem schlechten Allgemeinzustand. Es ist unwahrscheinlich, dass er Anthrazykline verträgt, wodurch Behandlungsschemata wie VR-CAP, R-CHOP oder R-CHOP im Wechsel mit R-DHAP zu aggressiv wären. Die einzige Chemotherapie-Basistherapie, die ich für diesen Patienten mit neu diagnostiziertem MCL in Betracht ziehen würde, ist BR. Es ist jedoch belegt, dass die Zugabe eines kovalenten BTK-Inhibitors zu BR die Behandlungsergebnisse signifikant verbessert.[3,7,8]

Da der Patient eine vorbestehende Hypertonie und Vorhofflimmern hat, ist die Wahl des kovalenten BTK-Inhibitors von besonderer Bedeutung. Meine Präferenz für den kovalenten BTK-Inhibitor bei diesem Patienten ist Acalabrutinib. Nach meiner klinischen Erfahrung weist Acalabrutinib ein günstigeres Sicherheitsprofil auf, wenn es in Kombination mit BR bei Patienten eingesetzt wird, die in einem schlechten Allgemeinzustand sind und kardiale Begleiterkrankungen haben. Stand Mai 2026 ist Zanubrutinib von der EMA nicht für die Anwendung bei MCL in der Europäischen Union zugelassen. Da die EMA kürzlich das ECHO-Behandlungsschema mit Acalabrutinib in Kombination mit BR für Erwachsene mit zuvor unbehandeltem Mantelzelllymphom zugelassen hat, ist Acalabrutinib plus BR meine bevorzugte Behandlungsoption für diesen Patienten.[22]

Das Vorliegen oder Fehlen biologischer Risikofaktoren sollte sorgfältig geprüft werden. Das Vorhandensein von mehr Risikofaktoren rechtfertigt eine stärkere Berücksichtigung der Zugabe eines kovalenten BTK-Inhibitors zur CIT.

Anschließend stelle ich die verfügbare Evidenz vor, die als Leitfaden für die personalisierte Behandlung von Patienten mit R/R MCL in der Europäischen Union dient.

Sich entwickelnde globale Versorgungsstandards beim MCL: Rezidiviertes/ refraktäres MCL

Richtlinien des EHA-EU MCL-Netzwerks: R/R MCL

Ein sehr wichtiger Faktor bei der Therapieentscheidung im Falle eines R/R MCL ist, ob die Erkrankung des Patienten zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurde.[5] Bei Patienten, die als Erstlinientherapie ausschließlich eine Chemotherapie erhalten haben und zuvor nicht mit kovalenten BTK-Inhibitor behandelt wurden, ist ein kovalenter BTK-Inhibitor die Standardoption in der Zweitlinientherapie. Die Wahl des kovalenten BTK-Inhibitors richtet sich nach dessen Verfügbarkeit in der geografischen Region, in der sich der Patient in Behandlung befindet. Bei jüngeren und fitten Patienten mit R/R MCL, die als Erstlinie nur eine CIT erhalten haben, kann in der Zweitlinie eine Behandlung mit einem kovalenten BTK-Inhibitor mit oder ohne Venetoclax, einem BCL2-Inhibitor, wenn von den Kostenträgern übernommen, in Betracht gezogen werden.

Nach einer Krankheitsprogression unter einem kovalenten BTK-Inhibitor (mit oder ohne Kombination mit Venetoclax) in der Zweitlinie umfassen die empfohlenen Optionen für die nächste Therapielinie eine CAR-T-Zell-Therapie, den nicht-kovalenten BTK-Inhibitor Pirtobrutinib sowie Lenalidomid mit oder ohne Rituximab.

Besonders hervorzuheben ist, dass Decera Clinical Education ein interaktives Entscheidungshilfetool entwickelt hat, das **hier** zu finden ist. Es kann verwendet werden, um Empfehlungen von 5 EU-Experten für Patienten mit R/R MCL auf der Grundlage mehrerer Krankheitsmerkmale abzurufen, einschließlich des Vorliegens oder Fehlens von Hochrisiko-Merkmalen und/oder Begleiterkrankungen, des Alters bei der Diagnose und des Allgemeinzustands. Das Tool ist für alle zugänglich und ermöglicht es allen Benutzern, verschiedene Anwendungsfälle durchzuspielen.

SYMPATICO: Ibrutinib + Venetoclax in der *TP53*mutierten-Subgruppe von Patienten mit zuvor unbehandeltem und R/R MCL

Anschließend gehe ich kurz auf die Wirksamkeit der Kombination eines kovalenten BTK-Inhibitors mit Venetoclax bei Patienten mit R/R MCL ein.

SYMPATICO ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die Ibrutinib plus Venetoclax bei Patienten mit MCL untersuchte.[23] Der randomisierte Teil der Studie schloss 267 Patienten ein, die zuvor 1–5 Therapielinien erhalten hatten. Die Patienten wurden randomisiert aufgeteilt, um entweder Ibrutinib plus Placebo oder Ibrutinib plus Venetoclax zu erhalten. Alle Patienten erhielten Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität. Bei etwa 40 % dieser Patienten wies die Erkrankung eine *TP53*-Mutation auf.

Der primäre Endpunkt war das PFS gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt in der Intention-to-Treat-Population, und zu den wichtigsten sekundären Endpunkten gehörten das OS, das Ansprechen und die Sicherheit.

SYMPATICO: Wirksamkeit bei R/R MCL

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 51,2 Monaten zeigten die Ergebnisse bei Patienten mit R/R MCL in der randomisierten SYMPATICO-Studie, dass Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax das mediane PFS bei Patienten mit R/R MCL im Vergleich zu Ibrutinib plus Placebo signifikant um etwa 10 Monate verlängerte (31,9 vs. 22,1 Monate; HR: 0,65; 95 % KI: 0,47-0,88; P = 0,0052). Der PFS-Vorteil war im Allgemeinen über alle vordefinierten Subgruppen hinweg konsistent, einschließlich Patienten mit und ohne *TP53*-Mutationen. Darüber hinaus waren die CR-Raten bei zusätzlicher Gabe von Venetoclax im Vergleich zu Ibrutinib allein überlegen (54 % vs. 32 %; P = 0,0004). Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied im medianen OS zwischen den Armen (44,9 vs. 38,6 Monate; HR: 0,85; 95 % KI: 0,61-1,19; P = 0,35).

Richtlinien des EHA-EU MCL-Netzwerks: R/R MCL

Für Patienten mit MCL, bei denen nach einer kovalenten, auf einem BTK-Inhibitor basierenden Erstlinientherapie eine Progression eintritt, stehen verschiedene Optionen zur Verfügung, basierend auf dem Alter des Patienten, seinem Allgemeinzustand, Vorerkrankungen und der zum Zeitpunkt des Rezidivs erhaltenen Behandlung bzw. der Zeitspanne seit dem Abschluss der letzten Therapielinie.[5] Für diese Patienten umfassen die zu berücksichtigenden Zweitlinien-Behandlungsoptionen eine CAR-T-Zell-Therapie, Pirtobrutinib und CIT.

Für Patienten, die in der Erstlinie einen zeitlich begrenzten kovalenten BTK-Inhibitor erhalten haben – wie etwa in Arm I oder Arm A + I der TRIANGLE-Studie, in denen sie eine zweijährige Ibrutinib-Erhaltungstherapie erhielten –, ist eine Behandlung mit einem kovalenten BTK-Inhibitor allein oder in Kombination mit Venetoclax eine Option. Wenn der Patient also nach dem Absetzen des zuvor angewendeten kovalenten BTK-Inhibitors ein Rezidiv erlitt, kann er erneut (Rechallenge) mit demselben oder einem anderen kovalenten BTK-Inhibitor behandelt werden.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu beachten, dass eine allogene Stammzelltransplantation für jüngere, fitte Patienten mit R/R MCL in Betracht gezogen werden kann, bei denen eine CAR-T-Zell-Therapie nicht verfügbar ist oder versagt hat.

ZUMA-2: Brexucabtagene Autoleucel in MCL

In der EU sind 2 CAR-T-Zell-Therapien für Patienten mit MCL verfügbar: Brexucabtagene Autoleucel und Lisocabtagene Maraleucel.[24-27] Beide Therapien sind gegen CD19 gerichtet. Die Zulassung von

Brexucabtagene Autoleucel beim MCL durch die EMA basierte auf den Ergebnissen der globalen Phase-II-Studie ZUMA-2.[25] In ZUMA-2 wurden Patienten mit R/R MCL und ≥ 1 messbaren Läsionen aufgenommen, die zuvor 1–5 Therapien erhalten hatten.[28,29]

In den Kohorten 1 und 2 mussten die Patienten zuvor eine Anthracyclin- oder Bendamustin-haltige Chemotherapie, einen Anti-CD20-monoklonalen Antikörper und einen kovalenten BTK-Inhibitor (entweder Ibrutinib oder Acalabrutinib) erhalten haben (NCT02601313). In Kohorte 3 war eine Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor nicht zulässig (NCT04880434). Nach der Leukapherese und vor der Konditionierungstherapie erhielten Patienten mit hoher Krankheitslast optional eine Überbrückungstherapie mit Steroiden oder einem kovalenten BTK-Inhibitor (Ibrutinib oder Acalabrutinib), gefolgt von einer Konditionierungschemotherapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid. Danach erhielten die Patienten eine einmalige Infusion von Brexucabtagene Autoleucel. Die Patienten erhielten am Tag 0 in Kohorte 1, Kohorte 2 und Kohorte 3 jeweils 2 x 10^6 CAR-T-Zellen/kg, 0,5 x 10^6 CAR-T-Zellen/kg und 2 x 10^6 CAR-T-Zellen/kg (NCT02601313, NCT04880434).

Primärer Endpunkt war die ORR, zu den sekundären Endpunkten gehörten PFS, OS, Sicherheit, Lebensqualität und die Bestimmung der CAR-T-Zell-Konzentration im Blut und der Zytokine im Serum.

ZUMA-2: Klinische Ergebnisse – Kohorten 1 und 2 (nach vorherigem BTKi)

In der Kohorte der Patienten mit R/R MCL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt worden waren (Kohorten 1 und 2), war die ORR mit 93 % beeindruckend.28,30 In Kohorte 1 lag die CR-Rate zum Zeitpunkt der primären Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7 Monaten bei 67 % und die PR-Rate bei 27 %. In Kohorte 2 betrug die CR-Rate 64 % und die PR-Rate 29 % nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 67,8 Monaten. Nach einer verlängerten Nachbeobachtungszeit (67,8 Monate) betrug die mediane Ansprechdauer unter den Ansprechenden 36,5 Monate in Kohorte 1 im Vergleich zu 57,5 Monaten in Kohorte 2. In den Kohorten 1 und 2 betrug das mediane PFS mehr als 2 Jahre. In beiden Kohorten lag die kumulative rezidivbedingte 5-Jahres-Mortalitätsrate unter den Ansprechenden bei 40 % und die kumulative 5-Jahres-Mortalitätsrate, die nicht rezidivbedingt ist, unter Ansprechern bei 22 %.

ZUMA-2: OS

Bedeutsam ist, dass die Infusion von Brexucabtagene Autoleucel von der EMA für die Anwendung in einer Dosis von 2 x 10^6 CAR-T-Zellen/kg zugelassen ist, was der in den Kohorten 1 und 3 untersuchten Dosis entspricht.[28,30,31] Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 67,8 Monaten in Kohorte 1 betrug das mediane OS aller behandelten Patienten (n = 68) 46,6 Monate.[30] Bei den 46 Patienten, die eine CR erreichten, betrug das mediane OS 60,2 Monate. Bei den 16 Patienten, die eine PR erreichten, war demgegenüber das mediane OS mit 16,3 Monaten sehr kurz.

ZUMA-2: ORR und ORR in wichtigen Subgruppen – Kohorte 3 (ohne vorherige BTKi-Therapie)

In der Kohorte der Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Mantelzelllymphom (R/R MCL), die zuvor keinen BTK-Inhibitor erhalten hatten (Kohorte 3), war die ORR mit 91 % beeindruckend hoch, einschließlich einer CR-Rate von 73 % und einer PR-Rate von 17 %.[31] Alle 15 Patienten (100 %) mit einer Erkrankung, die eine *TP53*- Mutation aufwies, sprachen auf Brexucabtagene Autoleucel an. Von 18 Patienten mit einem Ki-67-Score von ≥50 % erreichten 17 (94 %) ein Ansprechen. Ebenso war die ORR bei Patienten mit einem mittleren oder hohen Risiko-Score des MCL International Prognostic Index (89 %) und bei denjenigen, die zuvor Bendamustin erhalten hatten (83 %), hoch.

Insgesamt zeigen die klinischen Ergebnisse aus der ZUMA-2-Studie deutlich, dass Brexucabtagene Autoleucel bei Patienten mit R/R MCL unabhängig von einer vorherigen Behandlung mit einem BTK-Inhibitor sehr wirksam ist.

TRANSCEND-MCL: Lisocabtagene Maraleucel bei MCL (MCL-Kohorte von TRANSCEND NHL 001)

Lisocabtagene Maraleucel ist ein weiteres von der EMA zugelassene CAR-T-Zell-Produkt beim MCL, basierend auf den Ergebnissen der Phase-I-Studie TRANSCEND NHL 001, welche die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Lisocabtagene Maraleucel bei Patienten mit R/R B-Zell-NHL untersuchte (NCT02631044). Die Studie umfasste Patienten mit R/R-MCL, diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom,

follikulärem Lymphom und primärem mediastinalem B-Zell-Lymphom. TRANSCEND-MCL konzentriert sich auf die Gruppe von Patienten mit R/R MCL, die zuvor mindestens zwei Therapielinien erhalten hatte, darunter einen BTK-Inhibitor, ein Alkylans und einen Anti-CD20-Antikörper (N = 44).[32]

Die Patienten unterzogen sich einer Leukapherese, während der Herstellung von Lisocabtagene Maraleucel war zur Krankheitskontrolle eine Überbrückungstherapie zulässig. Vor der Lymphodepletionstherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid über 3 Tage war eine Bestätigung der PET-positiven Erkrankung durch den Prüfarzt erforderlich. Die Infusion von Lisocabtagene Maraleucel erfolgte 2–7 Tage nach der Lymphodepletion auf 2 verschiedenen Dosisstufen: 50 x 10^6 CAR-T-Zellen (Dosisstufe 1) oder 100 x 10^6 CAR-T-Zellen (Dosisstufe 2).

Die primären Endpunkte waren behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, dosislimitierende Toxizitäten und die ORR.

TRANSCEND-MCL: Wirksamkeit

Bei Patienten mit R/R MCL betrug die ORR im primären Analyseset (n = 74) 86,5 %, einschließlich einer CR-Rate von 74,3 %. Im Wirksamkeitsset (n = 83) betrug die ORR 83,1 %, einschließlich einer CR-Rate von 72,3 %. Das PFS betrug 15,3 Monate und das mediane OS 18,2 Monate. Anders als es normalerweise beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom beobachtet wird, gab es in der TRANSCEND-MCL-Studie kein klares Plateau in der PFS-Kurve; es ist unklar, ob Lisocabtagene Maraleucel beim MCL kurativ ist.

ZUMA-2 und TRANSCEND-MCL: Sicherheit

In Bezug auf die Sicherheit gehören zu den UE von besonderem Interesse im Zusammenhang mit Brexucabtagene Autoleucel und Lisocabtagene Maraleucel das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), neurologische Ereignisse, das Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS), Zytopenien und Infektionen.[28,30,31] Die meisten dieser unerwünschten Ereignisse waren von geringem Schweregrad. CRS und ICANS können durch die Anwendung von Tocilizumab und/oder Kortikosteroiden angemessen abgemildert und bewältigt werden. Ein deutlicher Unterschied zwischen diesen beiden CAR-T-Zell-Produkten ist die geringere Häufigkeit von ICANS Grad 3/4 unter Lisocabtagene Maraleucel.

BRUIN (MCL Population): Reaktionen und UE bei R/R MCL

In der Europäischen Union basierte die Zulassung von Pirtobrutinib beim MCL durch die EMA auf den Ergebnissen der einarmigen Phase-I/II-Studie BRUIN, welche eine Pirtobrutinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit MCL nach vorheriger Behandlung mit ≥2 Therapielinien, einschließlich eines kovalenten BTK-Inhibitors, untersuchte (NCT03740529).[33] Die primären Endpunkte für den Phase-I-Teil der BRUIN-Studie waren die maximal verträgliche Dosis und die empfohlene Phase-II-Dosis; für den Phase-II-Teil war der primäre Endpunkt die ORR. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Sicherheit, Pharmakokinetik, Ansprechen und Überleben.

Bei den meisten Patienten mit R/R MCL wurde unter Pirtobrutinib eine Tumorregression erzielt. [21,34] Die ORR lag bei 19 Patienten, die zuvor eine SCT erhalten hatten, bei etwa 60 % und bei 4 Patienten, die zuvor eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten hatten, bei 50 %. Interessanterweise lag die ORR bei den 90 für die Wirksamkeit auswertbaren Patienten, die zuvor einen kovalenten BTK-Inhibitor erhalten hatten, bei 56,7 % (CR: 18,9%). Bei 21 Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber kovalenten BTK-Inhibitoren betrug die ORR 81,0 % (CR: 42,9%). In der kleinen Gruppe von 14 Patienten ohne vorherige Behandlung mit einem kovalenten BTK-Inhibitor betrug die ORR 85,7 % (CR: 42,9%).

Bei Patienten mit vorheriger Behandlung mit einem kovalenten BTK-Inhibitor traten in 75 % der Fälle keine erneuten Herzerkrankungen und in 93 % der Fälle kein erneutes Vorhofflimmern auf.[34] Bemerkenswert ist, dass die meisten unerwünschten Ereignisse von geringem Schweregrad waren. Insgesamt war Pirtobrutinib sicher und gut verträglich bei Patienten mit vorheriger BTK-Inhibitor-Intoleranz.

BGB-11417-201: Sonrotoclax-Monotherapie bei R/R MCL

Ein weiterer neuartiger Wirkstoff in der Behandlungslandschaft für Patienten mit R/R MCL ist Sonrotoclax, ein hochselektiver und oral bioverfügbarer BCL2-Inhibitor der nächsten Generation. Sonrotoclax wurde in der einarmigen Phase-I/II-Studie BGB-11417-201 bei Patienten mit R/R MCL untersucht, deren

Vortherapien eine Anti-CD20-basierte Therapie und ≥1 kovalenten oder nicht-kovalenten BTK-Inhibitor umfassten (NCT05471843). Eine vorläufige Datenanalyse aus dieser Studie zeigte eine ORR von 53,4 % laut IRC, einschließlich einer CR-Rate von 15 %.[35] Die mediane Ansprechdauer betrug 15,8 Monate, das mediane PFS lag bei 6,5 Monaten und das mediane OS wurde noch nicht erreicht.

Zu den unter der Behandlung aufgetretenen UE gehörte eine Neutropenie vom Grad ≥3, die bei etwa 20 % der Patienten auftrat. Unter der Behandlung aufgetretene UE wurden bei 36,5 % der Patienten gemeldet, darunter eine Pneumonie bei 7 %. Die Inzidenz des klinischen Tumorlyse-Syndroms betrug 1,7 % und die Inzidenz des laborchemischen Tumorlyse-Syndroms 5,2 %. Unter der Behandlung aufgetretene UE, die zum Behandlungsabbruch führten, wurden bei 13,9 % gemeldet, und unter der Behandlung aufgetretene UE führten bei 13,0 % der Patienten zum Tod.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse erteilte die FDA am 13. Mai 2026 eine beschleunigte Zulassung für Sonrotoclax bei erwachsenen Patienten mit R/R MCL nach ≥2 Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines BTK-Inhibitors.[36] In der Europäischen Union hat Sonrotoclax jedoch noch keine EMA-Zulassung für die Anwendung bei Patienten mit MCL erhalten.

Interessanterweise untersucht die randomisierte Phase-III-Studie CELESTIAL-RRMCL die Wirksamkeit und Sicherheit von Sonrotoclax in Kombination mit Zanubrutinib versus Placebo plus Zanubrutinib bei Patienten mit R/R MCL (NCT06742996).

Bispezifische Antikörper in der Entwicklung bei MCL

Schließlich weisen T-zell-gerichtete bispezifische Antikörper – eine neu aufkommende Substanzklasse – eine vielversprechende Aktivität bei Patienten mit R/R MCL auf. Mosunetuzumab, Glofitamab und Epcoritamab sind bispezifische Antikörper mit EMA-Zulassung für die Anwendung beim follikulären Lymphom und/oder diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom. Keiner dieser Wirkstoffe hat jedoch eine Zulassung für die Anwendung beim MCL erhalten. Alle drei bispezifischen Antikörper binden an CD20 und CD3 auf T-Zellen.[37]

Surovatamig (AZD0486) ist ein weiterer bispezifischer Antikörper, der sich in der klinischen Entwicklung zur Behandlung des MCL befindet.[38] Im Gegensatz zu Mosunetuzumab, Glofitamab und Epcoritamab bindet Surovatamig an CD19 und CD3 auf T-Zellen. Unter diesen vier bispezifischen Antikörpern ist Glofitamab in der klinischen Entwicklung bei MCL am weitesten fortgeschritten. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist, dass Glofitamab eine 2:1-Tumor-T-Zell-Bindungskonfiguration aufweist, während Mosunetuzumab, Epcoritamab und Surovatamig eine 1:1-Bindungskonfiguration aufweisen.

NP30179: Phase-I/II-Studie zur Glofitamab-Monotherapie + Obinutuzumab-Vorbehandlung bei rezidiviertem/refraktärem MCL

Die Phase-I/II-Studie NP30179 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Glofitamab in eskalierenden Dosen als Einzelwirkstoff nach einer Vorbehandlung mit Obinutuzumab in fixer Einzeldosis bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem B-Zell-NHL (NCT03075696).[39] Glofitamab wurde einschleichend mit steigender Dosierung einmal täglich an Tag 8 (2,5 mg) und Tag 15 (10 mg) von Zyklus 1 verabreicht, mit einer Zieldosis von 16 oder 30 mg einmal alle 3 Wochen ab Tag 1 von Zyklus 2 für insgesamt 12 Zyklen. Die mediane Anzahl vorheriger Therapien betrug 2 (Spanne: 1-5). Bei 60 auswertbaren Patienten betrug die ORR 85,0 %, einschließlich einer CR-Rate von 78,3 %. Bei Patienten ohne vorherige Behandlung mit einem BTK-Inhibitor betrug die ORR 74,2 %, einschließlich einer CR-Rate von 71,0 %. Nach der Verabreichung von Glofitamab wurde bei 70 % der Patienten über ein CRS berichtet, wobei die meisten Fälle vom Grad 1/2 (70 %) waren. ICANS vom Grad 1/2 traten bei 11,7 % der Patienten auf, ohne dass Fälle von ICANS Grad 3/4 gemeldet wurden.

Stand Mai 2026 ist Glofitamab von der EMA oder FDA nicht für die Anwendung beim MCL zugelassen. Die randomisierte Phase-III-Studie GLOBRYTE untersucht jedoch eine Glofitamab-Monotherapie versus die Wahl des Prüfarztes zwischen BR oder Rituximab plus Lenalidomid bei Patienten mit R/R MCL, die ≥1 Linie einer vorherigen systemischen Therapie erhalten haben, einschließlich eines BTK-Inhibitors und einer zusätzlichen systemischen Therapie (NCT06084936).

Weitere wichtige laufende Studien zu bispezifischen Antikörpern bei MCL

Es gibt mehrere laufende Studien in der Frühphase zu Glofitamab-basierten Behandlungsansätzen beim MCL. Beispielsweise gibt es eine einarmige Phase-II-Studie, in der Glofitamab in Kombination mit Lenalidomid bei Hochrisiko-R/R MCL untersucht wird (NCT07460362). In der Phase-II-Studie GOLD wird Glofitamab bei Patienten mit MCL untersucht, die nach einer CAR-T-Zell-Therapie unzureichend auf die Behandlung ansprechen oder ein Rezidiv erleiden (NCT07453095). In einer Phase-II-Studie wird Glofitamab in Kombination mit Pirtobrutinib und Obinutuzumab bei R/R MCL untersucht (NCT06252675). In einer weiteren Phase-II-Studie (GOlDiLOX) wird Glofitamab plus Pirtobrutinib bei Patienten mit R/R MCL nach vorheriger Behandlung mit einem BTK-Inhibitor untersucht (NCT05833763). Zudem untersucht die Phase-II-Studie GLOASIS Glofitamab plus Venetoclax mit oder ohne Zanubrutinib bei Patienten mit neu diagnostiziertem oder R/R Hochrisiko-MCL (NCT06558604).

Eine Phase-I/II-Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Mosunetuzumab plus dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin bei Patienten mit B-Zell-NHL (NCT03671018). Epcoritamab wird in einer Phase-I/II-Studie in Kombination mit antineoplastischen Wirkstoffen bei NHL untersucht (NCT05283720). Schließlich wird in einer Phase-I/II-Studie Surovatamig allein oder in Kombination mit anderen Antikrebsmitteln bei Patienten mit reifen B-Zell-Malignomen bewertet (NCT06564038).

Gesamtschlussfolgerungen, zukünftige Ausrichtung und persönliche Erkenntnisse

Neu in MCL 2026: Europäische Perspektive

In der Erstlinie sind das ECHO-Behandlungsschema aus Acalabrutinib plus BR und das TRIANGLE-Behandlungsschema aus Ibrutinib plus alternierendem R-CHOP/R-DHAP mit oder ohne ASCT nun von der EMA für Patienten mit MCL zugelassen.[22,40] Im R/R-Setting gibt es jetzt 2 EMA-zugelassene CAR-T-Zell-Therapien (Brexucabtagene Autoleucel und Lisocabtagene Maraleucel).[25,27] Acalabrutinib und Pirtobrutinib sind ebenfalls zugelassene Optionen im R/R-Setting für unsere Patienten mit MCL.[22,33] Obwohl Sonrotoclax von der EMA noch nicht zugelassen ist, erhielt es kürzlich die FDA-Zulassung als Monotherapie für Patienten mit R/R MCL.[36]

Bedeutsam ist, dass Behandlungsgespräche mit Patienten und ihren Betreuern auch die Diskussion über eine Teilnahme an laufenden Studien mit neuartigen Substanzen umfassen sollten. Zu diesem Zweck können infrage kommende Patienten mit R/R MCL in die randomisierte Phase-III-Studie CELESTIAL-RRMCL mit Sonrotoclax plus Zanubrutinib versus Placebo plus Zanubrutinib (NCT06742996) aufgenommen werden. Der Zugang zu Glofitamab ist auch deshalb möglich, weil infrage kommende Patienten mit R/R MCL in die laufende Phase-III-Studie GLOBRYTE (NCT06084936) aufgenommen werden können.

Wege für die Zukunft und persönliche Erkenntnisse

Die Behandlungsergebnisse für Patienten mit MCL haben sich in den letzten zwei Jahrzehnten erheblich verbessert, und das Behandlungsspektrum erweitert sich ständig. Beim MCL hat es viele bedeutende therapeutische Fortschritte durch die Einführung mehrerer neuer Wirkstoffklassen wie BTK-gerichtete Therapien, BCL2-Inhibitoren und CAR-T-Zell-Therapie gegeben. Allerdings bleibt die CIT die Grundlage der Erstlinientherapie für Patienten mit MCL in der Europäischen Union. Mit der Einführung und Einbindung von Anti-CD20-Antikörpern (Rituximab und Obinutuzumab), kovalenten BTK-Inhibitoren, nicht-kovalenten BTK-Inhibitoren und CAR-T-Zell-Therapien hat sich die Prognose für viele Patienten mit MCL signifikant verbessert.

Heute sind kovalente BTK-Inhibitoren für den Einsatz in der Erstlinie zugelassen, entweder allein oder in Kombination mit einer CIT. Die Behandlung von Patienten mit einer R/R-Erkrankung bleibt eine klinische Herausforderung, insbesondere weil die Patienten nach jedem Rezidiv eine abnehmende Ansprechdauer erfahren. Nach einer Krankheitsprogression unter einer auf einem BTK-Inhibitor basierenden Behandlung wird die Prognose für die Patienten besonders ungünstig.

Die CAR-T-Zell-Therapie und Pirtobrutinib spielen eine wichtige Rolle im R/R MCL-Setting nach einer Progression unter einem kovalenten BTK-Inhibitor. Ich hoffe, dass Glofitamab bald eine Indikation für Patienten mit R/R MCL erhält und möglicherweise in naher Zukunft eine neue Behandlungsoption für R/R MCL darstellt. Wir erwarten mit Spannung die Ergebnisse aus laufenden Studien, insbesondere den Phase-III-Studien zu Glofitamab-basierten und Sonrotoclax-basierten Therapien, sowie die Ergebnisse der MANGROVE-Studie, die Zanubrutinib mit Rituximab versus BR beim neu diagnostizierten MCL untersucht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Behandlung von Patienten mit MCL weiterhin eine vielversprechende Zukunft hat, da mehrere aussichtsreiche Wirkstoffe, Kombinationen und Strategien in Sicht sind.

Referenzen

1. Yoon DH, Cao J, Chen TY, et al. Treatment of mantle cell lymphoma in Asia: a consensus paper from the Asian Lymphoma Study Group. J Hematol Oncol. 2020;13:21.
2. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28:iv62-iv71.
3. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood. 2008;111:558-565.
4. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas. v.3.2026. nccn.org. Accessed May 26, 2026.
5. Jerkeman M, Aurer I, Campo E, et al. EHA-EU MCL network guidelines for diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. Hemasphere. 2025;9:e70233.
6. Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, et al. Role of autologous stem cell transplantation in the context of ibrutinib-containing first-line treatment in younger patients with mantle cell lymphoma: results from the randomized Triangle trial by the European MCL Network. Presented at: American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 7-10, 2024. Abstract 240.
7. Wang M, Paludo J, de Holanda Farias JS, et al. Time to third-line treatment after bendamustine-rituximab with or without acalabrutinib in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: Updated analysis of the phase 3 ECHO trial after 50 months of follow-up. Presented at: American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 6-9, 2025; Abstract 885.
8. Lewis DJ, Jerkeman M, Sorrell L, et al. Ibrutinib and rituximab versus immunochemotherapy in patients with previously untreated mantle cell lymphoma (ENRICH): a randomised, open-label, phase 2/3 superiority trial. Lancet. 2025;406:1953-1968.
9. Dreyling M, Tam CS, Wang M, et al. A phase III study of zanubrutinib plus rituximab versus bendamustine plus rituximab in transplant-ineligible, untreated mantle cell lymphoma. Future Oncol. 2021;17:255-262.
10. Hawkes E, Romejko-Jarosinska J, Jurczak W, et al. Acalabrutinib plus venetoclax and rituximab in patients with treatment-naive (TN) mantle cell lymphoma (MCL): results from the phase 2 TrAVeRse study. Blood. 2025;146:884.

DECERA CLINICAL Education

11. Merryman RW, Edwin N, Redd R, et al. Rituximab/bendamustine and rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. Blood Adv. 2020;4:858-867.
12. Kim A, Riedell P, Ryan C, et al. Phase I/II study of acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab in patients with relapsed/refractory and previously untreated mantle cell lymphoma (MAVO). Blood. 2025;146:664.
13. Le Gouill S, Morschhauser F, Chiron D, et al. Ibrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle cell lymphoma: a phase 1/2 trial. Blood. 2021;137:877-887.
14. Kumar A, Soumerai J, Abramson JS, et al. Zanubrutinib, obinutuzumab, and venetoclax for first-line treatment of mantle cell lymphoma with a TP53 mutation. Blood. 2025;145:497-507.
15. Berglof A, Hamasy A, Meinke S, et al. Targets for ibrutinib beyond B cell malignancies. Scand J Immunol. 2015;82:208-217.
16. Ibrutinib [prescribing information]. Sunnyvale, CA: Pharmacyclics LLC; 2025.
17. Acalabrutinib [prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2026.
18. Zanubrutinib [prescribing information]. San Mateo, CA: BeiGene USA, Inc; 2025.
19. Moore DC, Thompson D. A review of the Bruton tyrosine kinase inhibitors in B-cell malignancies. J Adv Pract Oncol. 2021;12:439-447.
20. Stephens DM, Byrd JC. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2019;133:1298-1307.
21. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, et al. Pirtobrutinib in covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor pretreated mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41:3988-3997.
22. Acalabrutinib [product information]. Cambridge, United Kingdom: AstraZeneca AB; 2025.
23. Wang M, Jurczak W, Trneny M et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (SYMPATICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2025;26:200-213.
24. Brexucabtagene autoleucel [prescribing information]. Frederick, MD: Kite, A Gilead Company; 2020.
25. Brexucabtagene autoleucel [product information]. Hoofddorp, Netherlands: Kite Pharma EU B.V.; 2019.
26. Lisocabtagene maraleucel [prescribing information]. Seattle, WA: Juno Therapeutics, Inc.; 2024.
27. Lisocabtagene maraleucel [product information]. Dublin, Ireland: Bristol Myers Squibb; 2025.
28. Wang M, Muñoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2020;382:1331-1342.
29. Wang M, Muñoz J, Goy A, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study. J Clin Oncol. 2023;41:555-567.
30. Muñoz J, Locke FL, Reagan PM, et al. Five-year follow-up of patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma treated with anti-CD19 CAR T-cell therapy in ZUMA-2, Cohorts 1 and 2. J Hematol Oncol. 2026;[Epub ahead of print].
31. van Meerten T, Kersten MJ, Iacoboni G, et al. Brexucabtagene autoleucel for BTKi-naive relapsed/refractory mantle cell lymphoma: primary analysis of ZUMA-2 cohort 3. Blood 2026;147:1302-1314.
32. Wang M, Siddiqi T, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: primary analysis of the mantle cell lymphoma cohort from TRANSCEND NHL 001, a phase I multicenter seamless design study. J Clin Oncol. 2024;42:1146-1157.
33. Pirtobrutinib [product information]. Utrecht, Netherlands: Eli Lilly Nederland B.V.; 2021.
34. Shah NN, Wang M, Roeker LE, et al. Pirtobrutinib monotherapy in Bruton tyrosine kinase inhibitor-intolerant patients with B-cell malignancies: results of the phase I/II BRUIN trial. Haematologica. 2025;110:92-102.
35. Wang M, Song Y, Hermine O, et al. Sonrotoclax (BGB-11417) monotherapy in patients with relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL) previously treated with a Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor: early results from a phase 1/2 study. Blood. 2025;146:663.
36. Sonrotoclax [prescribing information]. San Mateo, CA: BeiGene; 2025.
37. Tapia-Galisteo A, Alvarez-Vallina L, Sanz L. Bi- and trispecific immune cell engagers for immunotherapy of hematological malignancies. J Hematol Oncol. 2023;16:83.
38. Hambleton H and Cheah CY. The bispecific antibody AZD0486: an overview of the clinical journey to date with a focus on follicular lymphoma. Expert Opin Investig Drugs. 2025;34:245-252.
39. Phillips TJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from a phase I/II study. J Clin Oncol. 2025;43:318-328.
40. Ibrutinib [product information]. Beerse, Belgium: Janssen-Cilag International NV; 2026.