

Akute Leukämien (AML/ALL)

Neue Einblicke in die Genetik und innovative Therapieansätze

Auf dem Gebiet der akuten Leukämien wurden am diesjährigen EHA-Kongress verschiedenartige neue Therapieansätze vorgestellt, so bei AML-Patienten zu dem selektiven IDH2-Hemmer Enasidenib, zu Nivolumab als Erhaltungstherapie und zu prognostischen Biomarkern. Bei der ALL standen Imatinib, Ponatinib und CAR-T-Zellen im Vordergrund.

Akute myeloische Leukämie (AML)

Neue Technologien wie Next-Generation-Sequencing haben zu einem wachsenden Verständnis der Genetik der AML und zur Entwicklung vieler (potenzieller) Therapieoptionen beigetragen. Eine dieser neuen Strategien setzt an der Isocitrat-Dehydrogenase-2 (IDH2) an. IDH2-Mutationen führen zur Produktion des Onkometaboliten 2-Hydroxyglutarat (2-HG), der die DNA-Methylierung verändert und die myeloische Differenzierung blockiert (1). Entsprechende Mutationen kommen bei 10 bis 13% aller AML-Patienten vor (2, 3).

Gute Resultate einer Phase-I-Studie mit Enasidenib

Enasidenib (AG-221) stellt einen oralen, selektiven Hemmer der mutierten IDH2 dar. In der Phase-I-Studie von Stein und Kollegen erhielten AML-Patienten (medianes Alter: 70 Jahre) in der Dosiseskala-tionsphase 50 bis 650 mg Enasidenib pro Tag (n = 113) und in der Dosisexpansionsphase 100 mg/Tag (n = 126) (4). Eingeschlossen wurden rezidierte/refraktäre Patienten (r/r AML) sowie «therapie-naive», falls sie 60 Jahre oder älter und für keine Standardtherapie geeignet waren. Als häufigste behandlungsbedingte Nebenwirkung vom Grad 3 oder 4 wurde bei 12% der Patienten eine indirekte Hyperbilirubinämie registriert. Bei 8% trat ein schweres IDH-Inhibitor-assoziiertes Differenzierungssyndrom (Retinsäuresyndrom) auf. Die Gesamtansprechrate (ORR) betrug bei r/r-AML-Patienten 40,3%, davon erreichten 19,3% ein komplettes Ansprechen (CR). Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen betrug

1,9 Monate, die mediane Ansprechdauer 5,8 Monate (bei Patienten mit CR 8,8 Monate). Das mediane Gesamtüberleben (OS) lag bei den r/r-AML-Patienten bei 9,3 Monaten. Bei Patienten mit einer CR betrug das mediane OS 19,7 Monate. Damit hat sich Enasidenib als gut verträgliche Therapieoption erwiesen, die in der Lage war, bei gut 19% der r/r-AML-Patienten zu einer CR und einem OS von über 9 Monaten zu führen. Die Substanz wird nun in einer Phase-III-Studie (IDHENTIFY) bei älteren Patienten mit einer r/r AML im Spätstadium im Vergleich zur konventionellen Behandlung untersucht (5).

Erste Erfahrungen mit Nivolumab- Erhaltungstherapie bei AML

Mit Ausnahme der allogenen Stammzelltransplantation (alloSCT) gibt es bisher kaum Möglichkeiten, bei AML-Hochrisikopatienten eine Remission nach der Konsolidierung zu erhalten. Versuche, zytotoxische Substanzen als Erhaltungstherapie einzusetzen, blieben erfolglos. Checkpoint-Inhibitoren könnten womöglich durch das Wiederherstellen der körpereigenen Immunüberwachung dazu beitragen, eine Remission zu erhalten. In einer Pilotstudie der Phase II wurde daher die Wirksamkeit und Sicherheit einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab bei remittierten Hochrisikopatienten, bei denen keine SCT infrage kam, untersucht (6). Patienten in erster oder zweiter Remission erhielten dabei Nivolumab (3 mg/kg KG i.v.) alle 2 Wochen für 6 Monate.

Bisher wurde 8 Patienten mit einem medianen Alter von 60 Jahren behandelt. 5 Patienten (63%) waren bei Einschluß in der ersten und 2 (25%) in der zweiten Remission. Ein weiterer Patient,

in der vierten Remission, wurde versehentlich ebenfalls in die Studie aufgenommen. Im Median erhielten die Studienteilnehmenden 4 Behandlungszyklen. Bei einem medianen Follow-up von 6+ Monaten (Range: 1 bis 14) betrug das geschätzte 6-Monats-rezidivfreie-Überleben (RFS) 88%, das 12-Monats-RFS 73%. Das 6- und 12-Monats-OS lag bei 100%. Die Behandlung wurde insgesamt gut vertragen, 4 Patienten entwickelten ein immunbezogenes Ereignis. Damit erwies sich die Nivolumab-Erhaltungstherapie als eine «machbare Strategie» bei Hochrisiko-AML-Patienten.

Häufigkeit leukämischer Stammzellen als prognostischer Biomarker

Trotz aktueller Risikoalgorithmen ist der Erkrankungsverlauf von AML-Patienten nach wie vor schwierig vorherzusagen. Eine messbare minimale Residualerkrankung (minimal residual disease, MRD) ist ein bekannter Risikofaktor, der die Stratifizierung deutlich verbessert hat. Trotzdem kommt es auch bei einem beachtlichen Teil der sogenannten MRD-negativen Patienten zu einem Rezidiv. Retrospektive Studien konnten zeigen, dass durch die Häufigkeit der leukämischen Stammzellen (LSC) wichtige prognostische Informationen geliefert werden können, sogar bei MRD-negativen Patienten (7, 8).

Anhand der Daten der HOVON/SAKK-H-102-Studie wurde nun prospektiv die Häufigkeit der CD34+CD38-Stammzellen und die minimale Resterkrankung erfasst und der Einfluss dieser beiden Parameter auf den Krankheitsverlauf untersucht (9). Insgesamt lagen von 242 Patienten, die morphologisch eine komplette Remission erreicht hatten, MRD- und LSC-Daten nach zwei Zyklen Chemotherapie vor. Die Auswertung dieser Daten zeigte schliesslich, dass Patienten, die sowohl MRD-positiv als auch LSC-positiv waren, die schlechteste Prognose aufwiesen. Während bei MRD-negativen/LSC-negativen Patienten die kumulative 3-Jahres-Rezidivrate bei 35% lag,

betrug sie in der «doppelt-positiven» Gruppe 100%. Ähnliche Resultate liessen sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) finden. Wurde nun der Einfluss des MRD/LSC-Status in den unterschiedlichen Risikogruppen (gut, intermediär, schlecht und sehr schlecht nach HOVON) untersucht, so zeigte sich – trotz zum Teil kleiner Patientenzahlen –, dass MRD-positiv/LSC-positiv AML-Patienten in allen Risikokategorien eine sehr schlechte Prognose aufwiesen. Eine Multivarianzanalyse, in die alle bekannten Risikofaktoren, (wie z.B. Risikogruppe und Postremissionsbehandlung) eingeschlossen wurden, ergab für MRD-positiv/LSC-positiv Patienten eine signifikant schlechtere kumulative Rezidivrate (Hazard Ratio: 5,89; 95%-KI: 3,32–10,47) und ein signifikant schlechteres OS (HR: 3,62; 95%-KI: 1,86–7,04) im Vergleich zur MRD-negativen/LSC-negativen Patientengruppe.

Die Autoren der Studie kommen zum Schluss, dass die Häufigkeit der CD34+CD38-Stratifizierung LSC einen wichtigen zusätzlichen Nutzen zur MRD-Erfassung liefert und dass sie insbesondere ermöglicht, in allen Risikokategorien Patienten mit einer sehr schlechten Prognose zu identifizieren. Deshalb sollten in Zukunft sowohl MRD als auch LSC in die AML-Risikoklassifizierung integriert werden.

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Imatinib-Erhaltungstherapie

Auch zur ALL wurden am Kongress neue Studiendaten vorgestellt, so unter anderem zum Einsatz einer Imatinib-Erhaltungstherapie nach einer alloSCT bei Patienten mit Ph+ ALL (10). Imatinib (Glivec®) wurde dabei prophylaktisch nach der SCT oder präventiv nach einem MRD-Nachweis eingesetzt. Das präsentierte finale Resultat bei 74 Patienten mit einem Follow-up von bis zu 11 Jahren zeigte, dass der Imatinib-Einsatz – sowohl post-SCT als auch präventiv bei MRD-Nachweis – zu einem niedrigen Rezidivrisiko und einem ausgezeichneten Langzeitüberleben geführt hat (10-Jah-

res-OS: 69% bei post-SCT und 71% bei präventivem Einsatz).

Die Autoren kommen zum Schluss, dass eine Imatinib-Erhaltungstherapie bei Ph+-ALL-Patienten mit alloSCT als Standardtherapie in Betracht gezogen werden sollte.

Ponatinib plus Hyper-CVAD in der ersten Linie

Short und Kollegen präsentierten ein Update ihrer Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ponatinib (Iclusig®) plus Hyper-CVAD bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ ALL (11). Bisher wurden 64 Patienten behandelt. Das mediane Follow-up betrug 33 Monate. Ponatinib plus Hyper-CVAD erwies sich dabei als wirksame Strategie. 77% der Patienten erreichten ein komplettes molekulares Ansprechen. Das 3-Jahres-OS betrug 76%. 2 Todesfälle durch Myokardinfarkt bei Patienten in kompletter Remission wurden der Ponatinib-Therapie zugeschrieben. Es traten aber keine kardiovaskulären Ereignisse > Grad 3 mehr auf, nachdem die Ponatinib-Dosierung von 45 mg auf 30 mg pro Tag reduziert worden war (nach dem Einschluss von 39 Patienten).

CAR-T-Zellen bei Erwachsenen mit rezidivierender/refraktärer ALL

Erwachsene Patienten mit einer B-Zell-ALL weisen eine schlechte Prognose auf. Nachdem KTE-19, eine anti-CD19-CAR («chimeric antigen receptor»)-T-Zell-Therapie, bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen vielversprechende Resultate gezeigt hat, wird diese Option nun in der ZUMA-3-Studie bei rezidivierenden/refraktären ALL-Patienten mit hoher Tumormasse untersucht (12). Im Anschluss an eine Konditionierung mit Cyclophosphamid und Fludarabin erhalten die Patienten in Phase I der Studie ein- oder auch zweimal 10⁶ CAR-T-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht. Nachdem es bei 1 von 6 Patienten nach einer Dosis von zweimal 10⁶ Zellen/kg zu einem Zytokin-Release-Syndrom (CRS) Grad 5 mit Multiorganversagen gekommen war, erhielten weitere 4 Patienten nur noch die tiefere

Dosierung. Ein CRS > Grad 3 und neurologische Ereignisse traten insgesamt bei 20 respektive 40% aller Patienten auf. Alle CRS bildeten sich zurück (ausser das vom Grad 5). Als weitere Nebenwirkungen > Grad 3 im gesamten Patientenkollektiv wurden Zytopenien (80%), febrile Neutropenien (50%), Pyrexie (40%) und Transaminitis (40%) registriert. Bei 6 von 8 hinsichtlich Wirksamkeit auswertbaren Patientendaten konnte spätestens nach 28 Tagen eine komplette Remission festgestellt werden. Alle Remissionen waren MRD-negativ.

Die Studie schliesst nun weitere Patienten ein, und die Massnahmen zur Verbesserung der Sicherheit werden ergänzt. Eine Erweiterung der Studie in eine Phase II ist geplant. ■

Therese Schwender

Referenzen:

1. Stein EM, Tallman MS: Emerging therapeutic drugs for AML. *Blood*. 2016; 127: 71–78.
2. Green CL et al.: The prognostic significance of IDH2 mutations in AML depends on the location of the mutation. *Blood* 2011; 118: 409–412.
3. DiNardo CD et al.: Characteristics, clinical outcome, and prognostic significance of IDH mutations in AML. *Am J Hematol* 2015; 90: 732–736.
4. Stein EM et al.: Enasidenib (AG-221) in mutant-IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia (R/R AML): Results of a phase 1 dose-escalation and expansion study. EHA-Jahreskongress 2017, Abstract #S471.
5. An Efficacy and Safety Study of AG-221 (CC-90007) Versus Conventional Care Regimens in Older Subjects with Late Stage Acute Myeloid Leukemia Harboring an Isocitrate Dehydrogenase 2 Mutation (IDHENTIFY). www.clinicaltrials.gov, NCT02577406.
6. Kadia T et al.: Nivolumab maintenance therapy for patients with high-risk acute myeloid leukemia in remission. EHA-Jahreskongress 2017, Abstract #P211.
7. Bradbury C et al.: Prognostic value of monitoring a candidate immunophenotypic leukaemic stem/progenitor cell population in patients allografted for acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2015; 29: 988–991.
8. Schuurhuis GJ et al.: Normal hematopoietic stem cells within the AML bone marrow have a distinct and higher ALDH activity level than co-existing leukemic stem cells. *PLoS One* 2013; 8: e78897.
9. Zeijlemaker W et al.: Leukemic stem cell frequency combined with MRD is an important biomarker to predict relapse in acute myeloid leukemia. Results from a prospective H102 study. EHA-Jahreskongress 2017, Abstract #S113.
10. Lang DF et al.: Final analysis of a randomized study comparing prophylactic and MRD-triggered, pre-emptive imatinib after HSCT for Ph+/BCR-ABL1 positive ALL: long-term patient outcome and implications of MRD analysis. EHA-Jahreskongress 2017, Abstract #P516.
11. Short N et al.: Updated results of a phase II study of hyper-CVAD plus ponatinib as frontline therapy for adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. EHA-Jahreskongress 2017, Abstract #518.
12. Shah B et al.: KTE-C19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy in adults with high-burden relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL): updated results from phase 1/2 of ZUMA-3. EHA-Jahreskongress 2017, Abstract #523.