

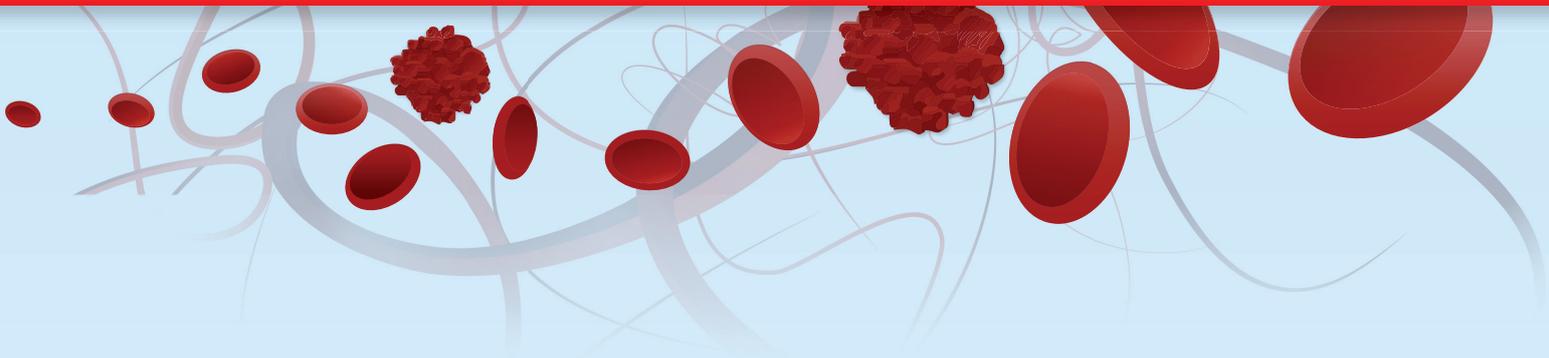


CONGRESS CORE FACTS

hemato**oncology**.com

Kongressnews in die Praxis übersetzt

März | 2019



# Acute Leukemias 2019

24. bis 27. Februar, München

**Acute Leukemias Symposium 2019: Es liegt eine spannende Zukunft vor uns**

*Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Metzeler, Medizinische Klinik und Poliklinik III,  
Klinikum der Universität München*

[www.hematooncology.com](http://www.hematooncology.com)



**Liebe Kolleginnen und Kollegen,**

ich freue mich sehr, Ihnen eine Auswahl der interessantesten Beiträge vom 17. internationalen Acute Leukemias Symposium, das vom 24. bis 27. Februar in München stattfand, vorstellen zu dürfen.

Die aktualisierte Einteilung der akuten myeloischen Leukämie (AML) in genetische Subgruppen deutet auf den hohen Stellenwert der Krankheitsgenetik für die Diagnostik und Therapie der Erkrankung hin. Auch die Möglichkeiten auf dem Gebiet der zielgerichteten Therapien werden stetig erweitert. Neueste Entwicklungen im Bereich der Immuntherapien eröffnen zudem äußerst interessante Therapieoptionen.

Ich hoffe, Ihnen mit meinem Bericht neue Denkanstöße für eine zukunftsorientierte Herangehensweise in der Diagnostik und der Therapie der AML geben zu können, und wünsche Ihnen eine spannende Lektüre.

Mit kollegialen Grüßen



Priv.-Doz. Dr. med.  
Klaus Metzeler,  
Medizinische Klinik  
und Poliklinik III,  
Klinikum der  
Universität  
München

## Acute Leukemias Symposium 2019: Es liegt eine spannende Zukunft vor uns

Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Metzeler, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München



Vom 24. bis 27. Februar 2019 fand in München bereits zum 17. Mal das Acute Leukemias Symposium (International Symposium on Acute Leukemias, ISAL) statt. Das auf die Biologie und Behandlung akuter Leukämien fokussierte Programm zog über 800 Experten aus über 40 Ländern an. Insbesondere die Beiträge der vielen hochkarätigen Referenten, darunter die Leiter der großen europäischen

Studiengruppen und vieler aktueller Therapiestudien, wurden mit Spannung erwartet. Ein wichtiges Thema war die aktualisierte Einteilung der akuten myeloischen Leukämie (AML) in genetische Subgruppen und deren Bedeutung für die Diagnostik und Therapie. Der Einsatz neuerer Targeted Therapies, wie die Behandlung mit den IDH-Inhibitoren Ivosidenib und Enasidenib oder mit den FLT3-Inhibitoren Gilteritinib und Quizartinib im Rahmen von Kombinationstherapien, ist Gegenstand laufender Untersuchungen. Dadurch soll deren Stellenwert in der AML-Therapie bestimmt werden. Ein zentrales Thema bleiben weiterhin die vielfältigen Kombinationstherapien mit dem BCL2-Inhibitor Venetoclax. Die Bedeutung der minimalen Resterkrankung für die AML nimmt zu und hat immer weitreichendere Konsequenzen für die Therapie und Prognose. Und schließlich zeigt die Thematik der Immuntherapien mit CAR-T-Zellen, welche spannenden Zukunftsperspektiven sich in der AML-Therapie bieten. Es gibt also jede Menge zu tun, und man kann mit Spannung auf die Weiterentwicklung der aktuell präsentierten Daten bis zum nächsten Symposium, das vom 21. bis 24. Februar 2021 stattfinden wird, blicken.

### ❖ Risikoeinteilung und Therapieentscheidungen bei der akuten myeloischen Leukämie

Der Standard für die Einteilung der akuten myeloischen Leukämie (AML) in genetische Risikogruppen ist die im Jahr 2017 aktualisierte Einteilung des European LeukemiaNet (ELN-2017) [1]. Im Vergleich zur vorherigen Klassifikation aus dem Jahr 2010 [2] spielen hier molekulargenetische Untersuchungen zusätzlich zur klassischen Zytogenetik (Chromosomenanalyse) eine größere Rolle. So werden neben den Mutationen in den Genen *NPM1*, *CEBPA* und *FLT3* nun auch Mutationen in den Genen *RUNX1*, *ASXL1* und *TP53* sowie das Verhältnis der Mutation zum Wildtyp von internen Tandemduplikationen in *FLT3* (*FLT3-ITD*) für die Risikoeinteilung herangezogen. Eine Analyse der Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group (AML-CG) untersuchte die klinische Relevanz dieser aktualisierten Einteilung bei AML-Patienten, die eine Induktionschemotherapie (ICT) erhalten (vorgestellt von K. Metzeler aus München [3]). Während bei AML-Patienten im Alter unter 60 Jahren etwa 40% in die günstige Risikogruppe und je etwa 30% in die intermediäre beziehungsweise ungünstige Risikogruppe fallen, zeigt sich bei älteren Patienten ein anderes Bild: Mehr als die Hälfte der über 60-jährigen AML-Patienten

werden nach ELN-2017 in die „ungünstige“ Risikogruppe eingestuft. Das 5-Jahresüberleben liegt bei jüngeren Patienten mit günstiger, intermediärer oder ungünstiger Genetik bei etwa 60%, 40% beziehungsweise 20%. Bei den über 60-jährigen liegen die entsprechenden Überlebensraten nach ICT hingegen nur bei circa 35%, 15% und 5%.

Nach der Diagnosestellung und Prognoseeinschätzung einer AML steht bei den zumeist älteren Patienten oft zuerst die Frage, ob eine ICT oder alternativ weniger intensive Therapien eingesetzt werden sollen. Hervé Dombret aus Paris [4] beleuchtete in seinem Vortrag die verschiedenen Faktoren, die in diese Entscheidung eingehen sollten. Auch die Erfahrungen der französischen ALFA-Gruppe belegen, dass über 60-jährige Patienten mit günstigem oder intermediärem genetischem Risiko nach einer ICT ein medianes Gesamtüberleben (mOS) von über 2 Jahren aufweisen und zu 20 bis 40% dauerhaft geheilt werden. Die hypomethylierenden Substanzen (HMA) Azacitidin oder Decitabin stellen im Moment die bevorzugte Alternative zur ICT in der Erstlinie dar, nachdem sie sich gegenüber niedrigdosiertem Cytarabin (Low-Dose AraC, LDAC) im randomisierten Vergleich als überlegen herausgestellt haben [5, 6]. Unabhängig von der gewählten Therapie gehen ein höheres Alter, höhere Leukozytenzahlen, prognostisch ungünstige genetische Veränderungen und ein schlechterer Allgemeinzustand mit einem schlechteren Outcome einher. Somit ist die Beurteilung des körperlichen Allgemeinzustandes und therapie-limitierender Komorbiditäten oft ausschlaggebend für die Entscheidung zwischen einer ICT oder der Gabe von HMAs. Zur Beurteilung der „Fitness“ eines Patienten können einerseits objektive Scores, wie der Sorrow-Index, oder ein strukturiertes geriatrisches Assessment herangezogen werden [7, 8]. Retrospektive Analysen [9] zeigen aber, dass auch die subjektive ärztliche Einschätzung eines erfahreneren Klinikers ohne formale Beurteilungskriterien eine gute Vorhersage der Therapieergebnisse bei älteren Patienten nach einer ICT erlaubt.

Auch genetische Faktoren können die Entscheidung zwischen einer ICT und einer Behandlung mit HMAs beeinflussen. Leukämien mit Core-Binding-Faktor-Translokationen (CBF-Translokationen) oder *NPM1*-Mutation sprechen gut auf eine Chemotherapie an, und auch in höherem Lebensalter können viele dieser Patienten kurativ behandelt werden. Auch die oft hochproliferativen Leukämien mit *FLT3*-Mutation profitieren möglicherweise eher von einer ICT in Kombination mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Midostaurin. Allerdings scheinen Patienten mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen, ungünstigen Karyotypen oder einer *TP53*-Mutation eher von einer HMA-Therapie zu profitieren (Abb. 1).

## Entscheidungskriterien für Behandlung älterer AML-Patienten: HMAs vs. ICT

Vorteile der ICT	Vorteile der HMAs
Alter < 70 Jahre	Alter ≥ 80 Jahre
ECOG-PS < 2	ECOG-PS ≥ 2
HCT-CI < 3	HCT-CI ≥ 3
niedrige Leukozytenzahl	hohe Leukozytenzahl
Alle AML-Formen außer WHO AML-MRC	WHO AML-MRC
Genetik: – CBF-AML – <i>NPM1</i> -Mutation – <i>FLT3</i> -Mutation	Genetik: – ungünstige Zytogenetik – sAML-Typ-Mutation – <i>TP53</i> -Mutation
<small>AML = akute myeloische Leukämie; HMA = hypomethylierende Substanzen; ICT = Induktionschemotherapie;            ECOG = Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG); ECOG-PS = ECOG-Performance-Status;            HCT-CI = Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index; WBC = Leukozyten (white blood cells);            AML-MRC = AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen (nach WHO-Definition);            CBF-AML = Core-binding-Factor-AML; sAML = sekundäre AML</small>	

Abb. 1: Kriterien für die Entscheidung zwischen einer Induktionschemotherapie (ICT) und einer Therapie mit hypomethylierenden Substanzen (HMAs) (modifiziert nach [4])

Hartmut Döhner aus Ulm [10] stellte in seinem Vortrag dar, wie die Erkenntnisse zur Genetik der AML zusammen mit der Verfügbarkeit neuer therapeutischer Substanzen in der deutsch-österreichischen AML-Studiengruppe (Akute Myeloische Leukämie Studiengruppe, AMLSG) in ein Portfolio genotypadaptierter klinischer Studien umgesetzt werden. Die Grundlage für ein solches individualisiertes, therapeutisches Vorgehen ist die Verfügbarkeit einer raschen genetischen Diagnostik, welche die für die Therapieentscheidungen wichtigen Marker binnen 24 bis 28 Stunden verfügbar macht. Dementsprechend sollte die Primärdiagnostik einer AML an akademischen Zentren oder in Laboren erfolgen, die über die nötige Expertise in der AML-Genetik verfügen.

### Fazit

- Molekulargenetische Untersuchungen, die eine Einteilung nach ELN-2017 erlauben, gehören zum Standard in der AML-Diagnostik.
- Die ELN-2017-Einteilung identifiziert deutlich mehr Patienten mit ungünstigem Risikoprofil als frühere Einteilungen, vor allem unter den älteren Patienten.
- Ältere Patienten mit Hochrisikogenetik haben eine sehr ungünstige Prognose und sollten im Allgemeinen keine konventionelle Induktionschemotherapie erhalten.
- Bei Patienten mit intermediärem und vor allem günstigem Risikoprofil sind dennoch auch im hohen Lebensalter dauerhafte Heilungen mit einer herkömmlichen Induktionstherapie möglich. Deshalb sollte kein Patient allein aufgrund seines Alters nur eine niedrigintensive Therapie erhalten.

“Gerade für ältere und nicht intensiv behandelbare AML-Patienten stellen zielgerichtete Therapien mit IDH1/IDH2- oder FLT3-Inhibitoren oft wertvolle Therapieoptionen dar. Jeder AML-Patient sollte daher heute, unabhängig von seinem Alter oder seiner Fitness, eine umfassende molekulare Diagnostik erhalten.” *Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Metzeler*

### ❖ Neue Therapien bei der AML: FLT3-Inhibitoren

In den vergangenen 2 Jahren wurden in den USA insgesamt 8 neue Substanzen für die Therapie der AML zugelassen (Abb. 2).

### Neue Substanzen in der AML-Therapie

<p><b><u>genotypübergreifend</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CPX-351</li> <li>• Glasdegib</li> <li>• Venetoclax</li> <li>• Gemtuzumab</li> <li>• Ozogamicin</li> </ul>	<p><b><u>targetspezifisch</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FLT3:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Midostaurin</li> <li>- Quizartinib</li> <li>- Gilteritinib</li> </ul> </li> <li>• IDH:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ivosidenib</li> <li>- Enasidenib</li> </ul> </li> </ul>
---	---

CPX-351 = Cytarabin+Daunorubicin; FLT3 = FMS-like Tyrosine Kinase (entspricht CD135 = Cluster of Differentiation Antigen 135); IDH = Isocitratdehydrogenase

Abb. 2: Neue Substanzen in der AML-Therapie, die in den USA bereits zugelassen sind beziehungsweise wahrscheinlich in Kürze zugelassen werden (Quizartinib) (modifiziert nach [11])

Davon sind 3 (Midostaurin, Gemtuzumab Ozogamicin [GO] und CPX-351) auch in Deutschland bereits zugelassen. Weitere Substanzen (Enasidenib und Gilteritinib) werden wohl im Laufe des Jahres folgen. Einige der neuen Substanzen richten sich gezielt gegen bestimmte genetisch veränderte Enzyme der Leukämiezellen. Darunter war die erste bei der AML zugelassene Substanz der FLT3-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Midostaurin. Inzwischen befinden sich mit dem in den USA ebenfalls zugelassenen Gilteritinib und den noch nicht zugelassenen Substanzen Quizartinib und Crenolanib weitere FLT3-Inhibitoren auf dem Weg in die Klinik. Richard Stone aus Boston [12] diskutierte auf dem Kongress einige offene Fragen aus der RATIFY-Studie, die zur Zulassung von Midostaurin in Kombination mit einer Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie zur Erhaltungstherapie für unbehandelte AML-Patienten geführt hatte [13]. Ein wichtiges Ergebnis dieser Studie war, dass Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation (ASCT) erhalten hatten, besonders von einer Midostaurin-Gabe profitierten. Der Grund hierfür ist jedoch unklar. Es wird zwar spekuliert, ob ein besseres Ansprechen und ein niedrigeres MRD-Niveau (MRD = minimale Resterkrankung) im Midostaurin-Arm zu einer besseren Wirksamkeit der allogenen Transplantation führt. Man würde jedoch erwarten, dass auch Patienten, die nicht allogene transplantiert werden, von einem solchen tieferen Ansprechen profitieren. Auch der Stellenwert einer Midostaurin-Erhaltungstherapie bei Patienten, die nicht allogene transplantiert wurden, ist zumindest fraglich. Ein Verzicht auf die Erhaltungstherapie würde aus ökonomischer Sicht zu erheblichen Kosteneinsparungen führen. Die deutsche AMLSG-16-10-Studie bestätigte

schließlich die Wirksamkeit einer Midostaurin-haltigen Therapie auch für über 60-jährige Patienten, welche in die RATIFY-Studie nicht eingeschlossen waren.

Mark Levis aus Baltimore [14] stellte in seinem Vortrag die aktuellen Daten zu den neueren FLT3-Inhibitoren der 2. Generation vor. Gilteritinib wurde in den USA bereits aufgrund einer Interimsanalyse der bislang nicht vollständig publizierten ADMIRAL-Phase-III-Studie zugelassen. In dieser Studie wurde Gilteritinib bei rezidivierten oder refraktären FLT3-mutierten AML-Patienten mit einer konventionellen Salvage-Chemotherapie verglichen. Bei einer noch sehr begrenzten Nachbeobachtungsdauer von unter 5 Monaten lag die Ansprechrate im Gilteritinib-Arm bei 21%. Nur 11% davon waren Komplettremissionen (CRs) mit einer vollständigen Regeneration der Hämatopoese. Ob Gilteritinib in der Erstlinie in Kombination mit einer Induktionstherapie wirksamer ist als Midostaurin, prüft derzeit eine Phase-III-Studie der HOVON- und der AML-Studiengruppe (HOVON 156/AML5G 28-18).

Quizartinib wurde in der auf dem ASH-Kongress 2018 präsentierten Quantum-R-Studie (siehe auch Bericht vom EHA-Kongress 2018 und ASH-Kongress 2018 auf hematooncology.com) ebenfalls bei rezidivierten oder refraktären FLT3-mutierten AML-Patienten mit einer Standardtherapie nach Wahl des Behandlers verglichen. Hier zeigte sich im Quizartinib-Arm eine Ansprechrate von 48% und ein mOS von 6,2 Monaten. Im Vergleichsarm betrug das mOS nur 4,7 Monate. Auch Quizartinib wird derzeit in der Erstlinientherapie sowohl in Kombination mit HMAs als auch mit einer ICT getestet.

Angesichts der verschiedenen in naher Zukunft verfügbaren FLT3-TKIs stellt sich die Frage, wann der beste Zeitpunkt zum Einsatz dieser Substanzen in der AML-Behandlung ist. Die aktuell offenen Fragen betreffen insbesondere den Stellenwert der Erhaltungstherapie, den Vergleich einer Midostaurin-Erstlinientherapie mit dem erstmaligen Einsatz eines Zweitgenerations-TKIs im Rezidiv sowie die Effektivität der sequentiellen Therapie mit einem zweiten TKI nach einer Vorbehandlung mit Midostaurin oder einer anderen gegen FLT3-gerichteten Substanz in einer vorangegangenen Therapielinie.

Ein weiteres mögliches Einsatzgebiet von FLT3-Inhibitoren ist die Erhaltungstherapie nach einer allogenen Stammzelltransplantation. In mehreren Vorträgen (in erster Linie von Richard Stone aus Boston und Lars Bullinger aus Berlin) wurden die Ergebnisse der amerikanischen RADIUS- und der deutschen SORMAIN-Studie (siehe auch Bericht vom ASH-Kongress 2018 auf hematooncology.com) diskutiert. Während in der RADIUS-Studie eine Erhaltungstherapie mit Midostaurin keinen Vorteil erbrachte, zeigte sich in der SORMAIN-Studie ein signifikanter Überlebensvorteil einer 2-jährigen Erhaltungstherapie mit Sorafenib. Allerdings wurde auch eine höhere Rate kutaner Nebenwirkungen und chronischer Graft-versus-Host-Reaktionen im Sorafenib-Arm beobachtet. Nachdem für diese Indikation keine Zulassung der Substanz angestrebt wird, ist der Einsatz von Sorafenib nur im Off-Label-Use möglich und er erfordert jeweils eine Klärung der Kostenübernahme.

## Fazit

- Für Patienten mit rezidivierter FLT3-mutierter AML stellen neuere Tyrosinkinaseinhibitoren wie Gilteritinib und Quizartinib eine Behandlungsoption dar. Die Aktivität dieser Substanzen als Monotherapie ist jedoch mäßig und ihr Stellenwert bei Midostaurin-vorbehandelten Patienten unklar.
- Ob neuere FLT3-TKIs wie Gilteritinib und Quizartinib in der Erstlinientherapie das bereits zugelassene Midostaurin in Kombination mit einer ICT ersetzen werden oder ob sie in Kombination mit HMAs bei weniger fitten Patienten die Therapieergebnisse verbessern, wird in aktuellen Studien geprüft.
- Bei FLT3-positiven Patienten sollte eine Sorafenib-Erhaltungstherapie nach einer allogenen Transplantation erwogen werden.

---

“Intensiv behandelbare AML-Patienten mit FLT3-Mutation sollten außerhalb klinischer Studien analog der RATIFY-Studie mit Midostaurin behandelt und wenn möglich allogent transplantiert werden. Welcher der zahlreichen neueren Tyrosinkinaseinhibitoren letztlich den größten klinischen Erfolg haben wird, ist noch nicht absehbar.“ *Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Metzeler*

---

### ❖ **Neue Therapien bei der AML: mutationsspezifische IDH1- und IDH2- Inhibitoren und Venetoclax**

In die Kategorie der zielgerichteten Substanzen gehören auch Inhibitoren, die spezifisch die mutierten Formen der Isocitratdehydrogenase (IDH) 1 oder 2 hemmen. IDH1- und IDH2-Mutationen kommen bei etwa 8% beziehungsweise bei 12% aller AML-Patienten vor. Die entsprechenden Substanzen Ivosidenib (IDH1) und Enasidenib (IDH2) sind in den USA bereits zugelassen. Cortney DiNardo aus Houston [15] berichtete über die Studienergebnisse mit beiden Substanzen. In der Monotherapie rezidivierter und refraktärer Patienten werden damit Ansprechraten von 30 bis 40% erzielt [16, 17]. Nachdem die Zeit bis zum Ansprechen bei diesen Substanzen im Bereich von bis zu 6 Monaten liegt, profitieren auch nach unseren eigenen Erfahrungen vor allem Patienten mit niedrigproliferativer Erkrankung. Aufgrund ihres günstigen Toxizitätsprofils erscheinen die IDH-Inhibitoren als vielversprechende Kombinationspartner in der AML-Induktionstherapie. Die Kombination von Ivosidenib oder Enasidenib mit einer ICT nach dem „7 + 3“-Schema war in einer Phase-I/II-Studie gut tolerabel und führte zu Ansprechraten von 80% beziehungsweise von 72%. Die Überlebensdaten sind aufgrund der kurzen Nachbeobachtungsdauer allerdings noch nicht valide einzuschätzen. Die AMLSG und die HOVON-Studiengruppe planen bereits eine gemeinsame Phase-III-Studie, in der die Hinzunahme eines IDH1- oder IDH2-Inhibitors zur ICT randomisiert geprüft wird (NCT03839771). Aufgrund der relativen Seltenheit dieser Mutationen müssen für eine erfolgreiche Beantwortung dieser Fragestellung wohl über 5.000 AML-Patienten die Screening-Phase der Studie durchlaufen.

Eine der vielversprechendsten neuen Substanzen in der AML-Therapie ist der BCL2-Inhibitor Venetoclax. Aktuelle Daten zu dieser Substanz wurden von Andrew Wei aus Melbourne [18] und Marina Konopleva aus Houston [19] vorgestellt. Venetoclax-Kombinationstherapien sind in den

USA bereits zur Erstlinienbehandlung von AML-Patienten, die über 75 Jahre alt sind oder aus anderen Gründen keine intensive Chemotherapie erhalten können, zugelassen. Andrew Wei, der federführend an der klinischen Entwicklung der Substanz beteiligt ist, berichtete über aktuelle Phase-II-Daten zur Kombination von Venetoclax und niedrigdosiertem Cytarabin (LDAC). Die CR/CRi-Rate der Kombination lag bei 54%. Das ist eine sehr beachtliche Effektivität in einem Patientenkollektiv mit einem medianen Alter von 74 Jahren und knapp 50% sekundären Leukämien aus myelodysplastischen Syndromen (MDS) (30% mit HMAs vortherapiert). Marina Konopleva präsentierte die Ergebnisse einer Kombination von Venetoclax mit der Gabe von Decitabin über 10 Tage je Zyklus. Mit diesem Schema erreichten sogar insgesamt 96% der Patienten mit De-novo-AML ein Ansprechen (CR oder CRi). Bei 50% war auch keine MRD mehr nachweisbar. Auch Venetoclax wird inzwischen in mehreren Studien in Kombination mit einer ICT erprobt. Am MD Anderson Cancer Center wird zum Beispiel die Hinzunahme von Venetoclax zum FLAG-Ida-Regime getestet (NCT03214562). Die bisherigen Fallzahlen lassen aber noch keine Schlüsse auf die Effektivität dieser Kombination zu.

Patienten mit Mutationen in *NPM1* scheinen besonders gut auf Kombinationstherapien aus Venetoclax und HMA oder LDAC anzusprechen, während Patienten mit *TP53*- oder *FLT3*-Mutationen deutlich schlechtere Ergebnisse zeigen. Das betonte auch Christoph Röllig aus Dresden [11] in seinem Vortrag. Als nächster Entwicklungsschritt werden deswegen inzwischen Kombinationstherapien erprobt, mit denen mehrere therapeutische Zielstrukturen gleichzeitig adressiert werden sollen. Die australisch-asiatische Studiengruppe um Andrew Wei [18] testet beispielsweise Kombinationen aus Venetoclax, niedrigdosiertem Cytarabin, und dem Histon-Deacetylase-Inhibitor Pracinostat oder dem *FLT3*-Inhibitor Midostaurin, um bei *TP53*- oder *FLT3*-mutierter AML die Effektivität weiter zu steigern. Für *IDH1*-mutierte Patienten präsentierte Cortney Di Nardo aus Houston eine Studie [15], in der Ivosidenib mit Venetoclax kombiniert und auch die Dreifachkombination mit Azacitidin erprobt wird. Marina Konopleva [20], ebenfalls vom MD Anderson Cancer Center, stellte eine Studie zur Kombination aus dem *MDM2*-Inhibitor Idasanutlin und Venetoclax vor. Die deutsche SAL-Studiengruppe um Christoph Röllig [11] schließlich prüft in der randomisierten MOSAIC-Studie bei Patienten mit Core-Binding-Factor(CBF)-Leukämien die Kombination aus einer ICT und dem gegen CD33 gerichteten zytotoxischen Antikörper Gemtuzumab Ozogamicin (GO) mit oder ohne den TKI Midostaurin, welcher die bei CBF-Leukämien häufigen *KIT*- und *FLT3*-Mutationen inhibiert. *FLT3*-mutierte Patienten erhalten in derselben Studie eine ICT plus Midostaurin, randomisiert mit oder ohne GO.

Solche Konzepte zu biologisch fundierten Kombinationstherapien zeigen einerseits die vielfältigen Perspektiven und Chancen, die sich durch die Entwicklung zahlreicher neuer Substanzen in der Therapie der AML derzeit eröffnen. Andererseits werden wir im klinischen Alltag zunehmend mit der Frage konfrontiert werden, bei welchen Patienten und in welcher Sequenz wir die verfügbaren Therapien am sinnvollsten einsetzen. Hier wären Studien wünschenswert, die zum Beispiel die Kombinationstherapie aus mehreren neuen Substanzen mit einer sequenziellen Gabe hinsichtlich des Überlebens, aber auch der Verträglichkeit und Lebensqualität vergleichen.

## Fazit

- Venetoclax in Kombination mit niedrigdosiertem Cytarabin oder hypomethylierenden Substanzen ist eine hochwirksame Erstlinientherapie für AML-Patienten, die keine Induktionstherapie erhalten können. Der Einsatz im Rezidiv und/oder als Monotherapie ist hingegen deutlich weniger erfolgversprechend.
- Auch das Ansprechen auf Venetoclax-haltige Therapien wird durch genetische Veränderungen beeinflusst. In Zukunft werden Kombinationstherapien möglicherweise weitere Verbesserungen der Therapieergebnisse bringen.
- Die mutationspezifischen IDH1- und IDH2-Inhibitoren Ivosidenib und Enasidenib werden in Kürze zur Therapie rezidivierter Patienten mit den entsprechenden Veränderungen (Ivosidenib für Patienten mit IDH1-Mutation und Enasidenib für Patienten mit IDH2-Mutation) zur Verfügung stehen. Aufgrund ihrer guten Verträglichkeit und Effektivität ist zu hoffen, dass diese Substanzen auch in der Erstlinie in Kombination mit einer Induktionstherapie oder auch mit hypomethylierenden Substanzen eine Verbesserung bringen – die Daten dazu stehen aber noch aus.

---

“Die hochwirksamen Venetoclax-haltigen Kombinationstherapien werden für viele ältere AML-Patienten, besonders für jene mit Hochrisikogenetik oder Komorbiditäten, bald zum neuen Standard werden. Solange aber unklar ist, ob diese Kombinationen auch zu dauerhaften Heilungen führen, ist es verfrüht, sie generell zur Standardtherapie für alle älteren AML-Patienten zu erklären. Geeignete Patienten auch in höherem Alter sollten weiterhin eine Induktionstherapie erhalten.” *Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Metzeler*

---

### ❖ Bedeutung der minimalen Resterkrankung bei der AML

In den vergangenen Jahren zeigten zahlreiche Arbeiten, dass der Nachweis einer minimalen Resterkrankung (MRD) nach einer ICT mit einem erhöhten Risiko eines Rezidivs einhergeht [21, 22, 23]. Gert Ossenkoppele aus Amsterdam [24] fasste in seinem Vortrag die Datenlage zur MRD-Diagnostik mittels Durchflusszytometrie zusammen. Der Nachweis von Zellen mit einem sogenannten leukämieassoziierten Immunphänotyp (LAIP) nach einer Induktionstherapie zeigt nur eine mäßig starke Korrelation mit dem mikroskopisch bestimmten Blastenanteil, ist der zytomorphologischen Untersuchung aber in seiner prognostischen Wertigkeit klar überlegen. Aber auch Patienten, die mit dieser Methode „MRD-negativ“ sind, haben noch ein etwa 30%iges Rezidivrisiko, während umgekehrt auch etwa 30% der MRD-positiven Patienten kein Rezidiv erleiden. Die ebenfalls mittels Durchflusszytometrie mögliche Bestimmung des Anteils leukämischer Stammzellen im Knochenmark kann in Kombination mit der LAIP-Messung die prognostische Aussagekraft weiter erhöhen [25]. Eine noch bessere Vorhersage des Rezidivrisikos ist möglich, wenn zusätzlich auch noch molekulargenetische MRD-Messungen mit einbezogen werden [22]. Roland Walter aus Seattle [26] diskutierte die besondere Relevanz von MRD-Messungen bei Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation (ASCT) erhalten sollen. In dieser Situation zeigt sich, dass Patienten, die vor der Transplantation eine Remission mit positivem MRD-Nachweis aufweisen, ein ebenso hohes Rezidivrisiko haben wie Patienten,

die mit aktiver Erkrankung transplantiert werden. MRD-negative Patienten haben hingegen eine deutlich bessere Prognose. Andererseits profitieren sowohl MRD-positive wie auch MRD-negative Patienten von einer ASCT im Vergleich zu einer konventionellen Postremissionstherapie. Der absolute Überlebensvorteil durch die Transplantation ist bei den MRD-positiven Patienten sogar am größten. Aufgrund dieser Daten stellt sich die Frage, ob MRD-positive Patienten vor einer Stammzelltransplantation eine zusätzliche Chemotherapie erhalten sollten, um einen MRD-negativen Status und damit möglicherweise eine Prognoseverbesserung zu erreichen. Ein solches Vorgehen erscheint zwar logisch – möglicherweise bedeutet ein MRD-positiver Status aber, dass die betreffenden Leukämiezellen chemoresistent sind, sodass eine zusätzliche zytotoxische Therapie die Prognose nicht verbessert. Diese Frage muss daher in laufenden prospektiven Studien geklärt werden. Eine verwandte Fragestellung ist, ob AML-Patienten mit einem manifesten Erkrankungsrezidiv zunächst mittels einer Salvage-Therapie in eine Remission gebracht werden oder stattdessen möglichst rasch und mit aktiver Erkrankung direkt einer ASCT zugeführt werden sollten. Diese Frage wird aktuell in der deutschen ETAL3-ASAP-Studie adressiert, die von Mathias Stelljes aus Münster [27] vorgestellt wurde.

## Fazit

- Bestimmungen der minimalen Resterkrankung haben bei intensiv behandelten AML-Patienten eine starke prognostische Aussagekraft. Mit den in der Entwicklung befindlichen neuen Substanzen wie Venetoclax werden zunehmend auch mit weniger intensiven Therapien MRD-negative Remissionen erreicht.
- Die genaueste Vorhersage des Rezidivrisikos ist durch die Kombination von immunphänotypischen und molekulargenetischen Methoden möglich. Daher sollten MRD-Bestimmungen in Laboren erfolgen, die beide Methoden beherrschen.
- Ob ein positiver MRD-Befund zu einer Veränderung des Therapieplans und auch einer Therapieintensivierung führen sollte, wird derzeit in Studien geprüft.

---

“Ein positiver MRD-Nachweis nach einer intensiven Chemotherapie beziehungsweise vor einer allogenen Stammzelltransplantation ist prognostisch ungünstig. So viel ist klar. Ob und wie wir darauf therapeutisch am besten reagieren, ist aktuell eine der wichtigsten offenen Fragen in der AML-Therapie.” *Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Metzeler*

---

## ❖ Immuntherapie bei der AML

Einer der Höhepunkte des Kongresses war nach Meinung vieler Teilnehmer die „Thomas Büchner Memorial Lecture“, die dieses Jahr von John DiPersio von der Washington University in St. Louis [28] gehalten wurde. Thema dieses Vortrags und einer weiteren Session waren die aktuellen Entwicklungen im Bereich der Immuntherapie akuter Leukämien. DiPersio berichtete unter anderem über die Entwicklung neuer bispezifischer, T-Zell-rekrutierender Antikörper zur Behandlung der AML. Ein Ansatz, der sich bereits in der klinischen Entwicklung befindet, ist der Einsatz des bispezifischen Antikörpers Flotetuzumab. Dieser bindet einerseits das auf vielen AML-Blasten vorhandene Antigen CD123 und andererseits das T-Zell-Antigen CD3. So kommt es

zu einer gezielten Rekrutierung und Aktivierung zytotoxischer T-Zellen. In einer ersten Studie an insgesamt knapp 50 Patienten wurde so bei Patienten mit primär refraktärer AML eine Gesamtansprechrate (ORR, Overall Response Rate) von 35% erreicht. Bei Patienten mit rezidivierter AML lag die Ansprechrate mit 14% deutlich niedriger. Dies ist möglicherweise ein Hinweis auf eine verringerte T-Zell-Anzahl oder -Funktionalität nach einer vorangegangenen Chemotherapie. Als Hauptnebenwirkung zeigten sich, ähnlich wie bei anderen T-Zell-aktivierenden Immuntherapien, Zytokinfreisetzungsreaktionen (Cytokine Release Syndrome, CRS) bei drei Vierteln aller Teilnehmer, die aber überwiegend leichtgradig verliefen.

Weitere Ziel-Antigene für Immuntherapien bei der AML, die aktuell klinisch erprobt werden, sind CD33 und CLL1. Im Gegensatz zu den lymphatischen Neoplasien, bei denen immuntherapeutische Ansätze gegen verschiedene Antigene (CD19, CD20, CD22 und CD30) bereits erfolgreich im Einsatz sind, werden die möglichen Zielstrukturen bei myeloischen Erkrankungen auch auf anderen Zelltypen exprimiert. CD123 findet sich zum Beispiel nicht nur auf AML-Blasten, sondern auch auf Monozyten und Endothelzellen der Leber. Auch Vorläuferzellen der gesunden Hämatopoese oder reife Blutzellen exprimieren teilweise dieselben Zielantigene, gegen die sich die Immuntherapien richten. Dies beeinflusst einerseits die Effektivität der Therapie („Abfangen“ des Immuntherapeutikums durch gesunde Zellen) und steigert zugleich das Risiko für unerwünschte Wirkungen, wie etwa schwere Zytopenien.

Unter den verschiedenen immuntherapeutischen Ansätzen genießt derzeit die Behandlung mit T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor (CAR-T-Zellen) die meiste Aufmerksamkeit. Saar Gill aus Philadelphia [29] zeigte in seinem Vortrag auf, wie dieser Ansatz künftig auch auf myeloische Leukämien angewandt werden kann (Abb. 3).

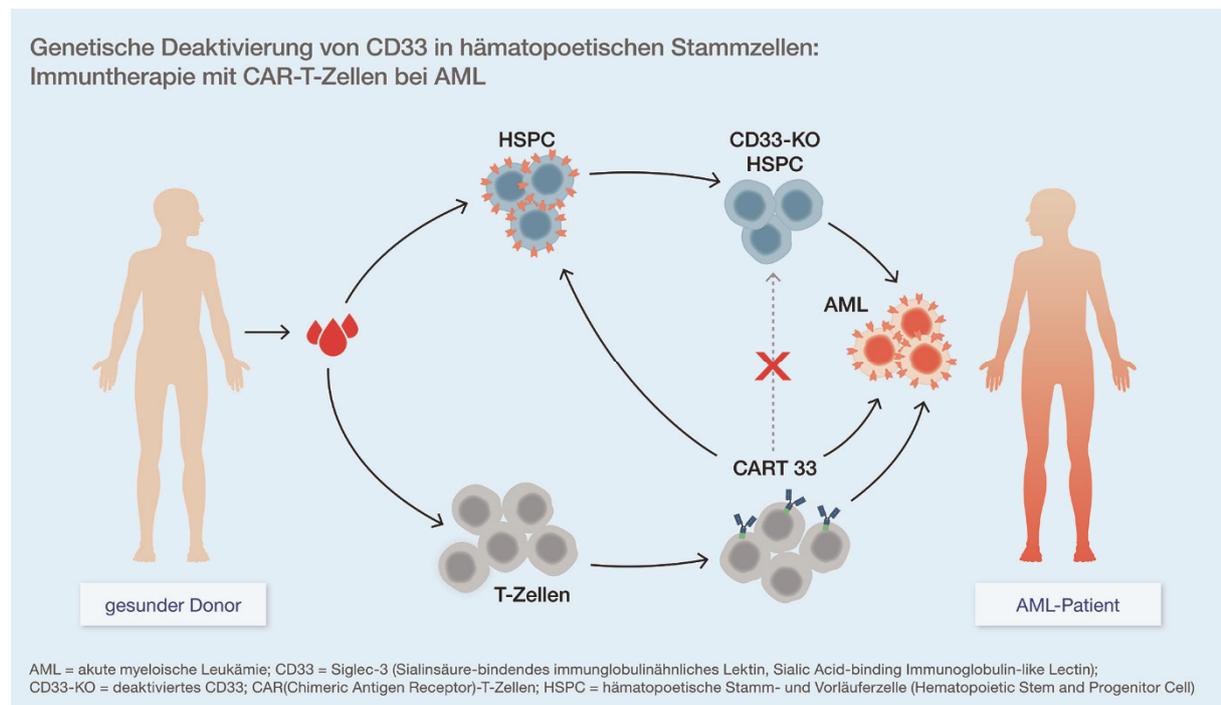


Abb. 3: Neue immuntherapeutische Ansätze bei der Behandlung der AML: die genetische Deaktivierung von CD33 in hämatopoetischen Stammzellen (modifiziert nach [29])

Auch hier stellt sich das Problem, dass mögliche Target-Antigene wie CD33 nicht nur auf Leukämiezellen, sondern auch auf gesunden myeloischen Vorläuferzellen exprimiert werden. Eine Therapie mit hoch effektiven, gegen CD33-gerichteten zytotoxischen CAR-T-Zellen führt daher zwangsläufig auch zu einer Aplasie der normalen Hämatopoese. Ein möglicher Ausweg ist die anschließende ASCT. Zuvor müssen allerdings die CAR-T-Zellen mittels Chemotherapie eliminiert werden, um ein Engraftment zu ermöglichen. Somit ist bei diesem Ansatz keine langfristige Wirkung der CAR-T-Zellen möglich. Die Gruppe um Sar Gill arbeitet deswegen daran, in hämatopoetischen Vorläuferzellen durch „Gene Editing“ mit der Genschere CRISPR/Cas9 das CD33-Antigen auszuschalten. In Primaten konnte bereits gezeigt werden, dass sich diese CD33-negativen Stammzellen in normal funktionierende Blutzellen differenzieren können [30]. Dadurch könnte es künftig möglich werden, bei AML-Patienten die Gabe von Anti-CD33-CAR-T-Zellen mit der Transplantation von genetisch veränderten CD33-negativen Stammzellen zu kombinieren. Dadurch wäre dann eine langfristige Wirkung der CAR-T-Zellen gegen die CD33-positve Leukämie und gleichzeitig eine Regeneration der Hämatopoese möglich.

### Fazit

- Im Gegensatz zu lymphatischen Neoplasien besteht für die Immuntherapie der AML das Hindernis, dass die infrage kommenden Zielantigene auch auf unterschiedlichen und teilweise unverzichtbaren gesunden Zelltypen exprimiert werden.
- Die allogene Stammzelltransplantation ist die bei der AML am häufigsten eingesetzte Immuntherapie. Auch hier werden derzeit neue Konzepte erprobt, wie etwa die Gabe von Spender-T-Zellen in Kombination mit Checkpointinhibitoren, um einen verstärkten „Graft versus Leukemia“-Effekt zu erzielen.

---

“Die Kombination aus genetisch veränderten Blutstammzellen und CAR-T-Zellen eröffnet neue Möglichkeiten für die Immuntherapie der AML. Es wird aber wohl noch einige Jahre dauern, bis diese Therapien in der Klinik ankommen.“ *Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Metzeler*

---

### ❖ Quellen

1. Döhner H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129: 424-447.
2. Döhner H et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115: 453-474.
3. Metzeler K. ELN 2017 and Beyond - Genetic Risk Stratification in AML. Oral presentation at the 17<sup>th</sup> International Acute Leukemias Symposium, Munich, February 2019.
4. Dombret H. What Expectations do we have of AML Treatment beyond Complete Remission? Oral presentation at the 17<sup>th</sup> International Acute Leukemias Symposium, Munich, February 2019.
5. Dombret H et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015; 126: 291-299.
6. Kantarjian HM et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2670-2677.
7. Klepin HD et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2013; 121: 4287-4294.
8. Sorror ML et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106: 2912-2919.

9. Schuler US et al. Evaluation of Clinical Judgement at Initiation of AML-Therapy in Elderly Patients - A Prospective Randomized Trial. *Blood* 2007; 110: 2863-2863.
10. Döhner H. Molecular Targeted Therapies in AMLSG Portfolio. Oral presentation at the 17<sup>th</sup> International Acute Leukemias Symposium, Munich, February 2019.
11. Röllig C. Overlapping Targets - Prioritization of Risks or Multitargeting? Oral presentation at the 17<sup>th</sup> International Acute Leukemias Symposium, Munich, February 2019.
12. Stone RM. Midostaurin Use in AML - RATIFY and Beyond. Oral presentation at the 17<sup>th</sup> International Acute Leukemias Symposium, Munich, February 2019.
13. Stone RM et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 454-464.
14. Levis M. New FLT3 Inhibitors. Oral presentation at the 17<sup>th</sup> International Acute Leukemias Symposium, Munich, February 2019.
15. DiNardo C. IDH1 and IDH2 Inhibitors. Oral presentation at the 17<sup>th</sup> International Acute Leukemias Symposium, Munich, February 2019.
16. DiNardo CD et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med* 2018; 378: 2386-2398.
17. Stein EM et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017; 130: 722-731.
18. Wei A. Venetoclax and Novel Combinations. Oral presentation at the 17<sup>th</sup> International Acute Leukemias Symposium, Munich, February 2019.
19. Konopleva M. Targeting BCL2. Oral presentation at the 17<sup>th</sup> International Acute Leukemias Symposium, Munich, February 2019.
20. Konopleva M. MDM2 Inhibition as a New Treatment Approach in AML. Oral presentation at the 17<sup>th</sup> International Acute Leukemias Symposium, Munich, February 2019.
21. Ivey A et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med* 2016; 374: 422-433.
22. Jongen-Lavrencic M et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 1189-1199.
23. Schuurhuis GJ et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2018; 131: 1275-1291.
24. Ossenkoppele GJ. MRD-Guided Therapy of AML. Oral presentation at the 17<sup>th</sup> International Acute Leukemias Symposium, Munich, February 2019.
25. Terwijn M et al. Leukemic stem cell frequency: a strong biomarker for clinical outcome in acute myeloid leukemia. *PLoS One* 2014; 9: e107587.
26. Walter RB. MRD before and after Stem Cell Transplantation. Oral presentation at the 17<sup>th</sup> International Acute Leukemias Symposium, Munich, February 2019.
27. Stelljes M. Remission Status Prior to Allogeneic HSCT: Does it Matter? Oral presentation at the 17<sup>th</sup> International Acute Leukemias Symposium, Munich, February 2019.
28. DiPersio J. From Cell Kinetics to Targeted Therapy in AML. Oral presentation at the 17<sup>th</sup> International Acute Leukemias Symposium, Munich, February 2019.
29. Gill SI. CART in AML. Oral presentation at the 17<sup>th</sup> International Acute Leukemias Symposium, Munich, February 2019.
30. Kim MY et al. Genetic Inactivation of CD33 in Hematopoietic Stem Cells to Enable CAR T Cell Immunotherapy for Acute Myeloid Leukemia. *Cell* 2018; 173: 1439-1453 e1419.

- Bildnachweis: „Munich“: © C. fottoo /Adobe Stock; "siegestor in morgensonne": © C. Schiller/Adobe Stock

Kongressnews in die Praxis übersetzt

**hemato**oncology.com

*hematooncology.com ist ein Internetangebot für Ärztinnen und Ärzte und bietet hochwertige Zusammenfassungen der wichtigsten hämatoonkologischen Kongresse. Zahlen und Fakten werden von erfahrenen Experten für den ärztlichen Alltag interpretiert – mit echtem Mehrwert für Arzt und Patient.*

**[www.hematooncology.com](http://www.hematooncology.com)**

Internationale Kongresse bieten eine Flut an neuen Informationen, die den einzelnen Teilnehmer nicht selten überfordert. Auch kann nicht jeder selbst auf alle Kongresse fahren, man möchte aber dennoch zeitnah über aktuelle Entwicklungen informiert sein.

Ziel von hematooncology.com ist es, dem Leser einen leichten Zugang zu wichtigen Highlights von internationalen hämatoonkologischen Kongressen in deutscher Sprache zu ermöglichen – übersichtlich strukturiert und praxisnah aufbereitet. Die theoretischen Ergebnisse der wissenschaftlichen Veranstaltungen werden sessionübergreifend und praxisnah in den aktuellen ärztlichen Alltag eingeordnet.

***Impressum***

medizinwelten-services GmbH  
Seelbergstr. 16, 70372 Stuttgart  
Telefon: +49 711 217486-0  
E-Mail: [info@medizinwelten-services.com](mailto:info@medizinwelten-services.com)

*hematooncology.com* wird von der Celgene GmbH unterstützt. Weder die medizinwelten-services GmbH noch die Autoren unterliegen irgendwelchen Weisungen durch die Celgene GmbH. Insbesondere obliegt die Auswahl der Autoren der medizinwelten-services GmbH. Die Auswahl sowie die Inhalte der Beiträge obliegen den Autoren.