



Alexandre Theocharides¹

Neue Therapien bei der akuten myeloischen Leukämie

Mit der Entdeckung rekurrenter somatischer Mutationen und der genetischen Klassifikation und Risikostratifizierung der akuten myeloischen Leukämie wurde die Entwicklung zielgerichteter Therapien rasch vorangetrieben. Mit der Zugabe des Tyrosinkinase-Inhibitors Midostaurin konnte erstmals mit einer zielgerichteten Therapie in einer randomisierten Studie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden. Auch Studien mit Inhibitoren der Isocitratdehydrogenasen und des antiapoptischen Proteins BCL2 zeigen vielversprechende Resultate.

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine heterogene Gruppe hämatopoietischer Stammzellerkrankungen des älteren Menschen (medianes Erkrankungsalter: 60–70 Jahre) mit einer Inzidenz von ca. 3–4/100 000 pro Jahr [1, 2]. Unbehandelt führt die AML zum Tod. Doch selbst eine intensive Therapie, wie sie nachfolgend besprochen wird, geht mit einem Gesamtüberleben von nur 50% nach fünf Jahren einher. Dabei sind das Erkrankungsalter und der Gesundheitszustand des Patienten bei AML-Diagnose von entscheidender Bedeutung. Für ältere Patienten (>60 Jahre) und/oder Patienten mit Komorbiditäten, die nicht für eine intensive Behandlung qualifizieren, besteht in den meisten Fällen keine kurative Therapieoption, und das Überleben nach Diagnose beträgt 5 bis 10 Monate. Bis vor wenigen Jahren hat sich in der therapeutischen Landschaft der AML wenig verändert. Bei jungen Patienten konnte trotzdem über die letzten Jahrzehnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens beobachtet werden, was u.a. auf ein besseres Management von Komplikationen, Therapie-Nebenwirkungen und Pflegestandards zurückzuführen ist [3]. Die Prognose von älteren Patienten blieb jedoch unverändert schlecht. Diese düsteren Aussichten haben sich in den letzten Jahren vor allem für ältere, aber auch für jüngere Patienten geändert.

Behandlung nach dem 3+7-Schema

Jüngere Patienten werden, falls keine Kontraindikationen bestehen (z.B. Komorbiditäten), mit einer intensiven Chemotherapie nach dem sogenannten 3+7-Schema behandelt [2]. «3+7» steht für die Kombination aus einer 7-tägigen Therapie mit Cytarabin und einer 3-tägigen Therapie mit einem Anthrazyklin (Dauno- oder Idarubicin). Danach erfolgt eine Konsolidationstherapie bestehend aus einer Chemotherapie, einer autologen oder einer allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation. Während dreier Jahrzehnte wurde dieses Schema nur unwesentlich verändert. Mit dem Aufkommen der Next-Generation-Sequencing-(NGS-)Analyse und der Identifikation von molekularen Markern und Therapiezielen werden aber auch bei der AML zunehmend zielgerichtete Therapien, auf die nachfolgend eingegangen wird, eingesetzt.

Mutationsbasierte Therapie bei der AML

Mit der RATIFY-Studie konnte erstmals durch die Zugabe einer zielgerichteten Therapie zum konventionellen 3+7-Schema ein Überlebensvorteil bei jungen/fitten AML-Patienten gezeigt werden. Dabei handelt es sich um AML-Patienten mit einer Mutation in der Rezeptortyrosinkinase FLT3 [4]. Diese Mutation wird in ca. 20% der AML-Patienten nachgewiesen und ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Die Zugabe des FLT3-Inhibitors Midostaurin während der Induktionstherapie und späteren Erhaltungstherapie führte zu einem signifikant längeren Gesamtüberleben. Diese Daten

haben zur Zulassung von Midostaurin als erste zielgerichtete Therapie bei AML geführt. Aktuell wird der Einsatz von Inhibitoren der FLT3-Kinase der nächsten Generation untersucht [5]. Diese sind spezifischer für die Kinase als Midostaurin, d.h. sie haben weniger sogenannte «Off-target»-Effekte. Wie üblich wurde dabei primär ein Patientenkollektiv mit fortgeschrittener/refraktärer Erkrankung in Studien untersucht. AML-Patienten mit refraktärer/rezidivierter Erkrankung (RR AML) haben eine ausgesprochen ungünstige Prognose und erhalten bei gutem Allgemeinzustand erneut eine intensive, nebenwirkungsreiche Chemotherapie (z.B. Cladribin-Cytarabin-Idarubicin-Schema). Quizartinib und Gilteritinib, beides FLT3-Inhibitoren der neuen Generation, wurden bei einem RR-AML-Patientenkollektiv untersucht [6, 7]. Beide Monotherapien führen gegenüber einer Polychemotherapie zu einem besseren Ansprechen und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens bei RR AML mit FLT3-Mutation. Das ist in Anbetracht der Möglichkeit einer ambulanten Therapie mit diesen Substanzen bemerkenswert. Der Einsatz dieser Therapien wird jetzt in Kombination mit dem 3+7-Schema mit dem aktuellen Standard Midostaurin (siehe oben) in Studien für die Erstlinienbehandlung verglichen.

Ähnlich wie bei der FLT3-Mutation sind auch für AML-Patienten mit einer Mutation im Isocitratdehydrogenase (IDH)-Gen Inhibitoren entwickelt worden [8, 9]. Ivosidenib (Mutationen in IDH1) und Enasidenib (Mutationen in IDH2) zeigen ebenfalls Aktivität bei RR AML und werden in der vor kur-

¹ PD Dr. med. Alexandre Theocharides, Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich



zem gestarteten HOVON135-Studie in Kombination mit dem 3+7-Schema untersucht. Als typische Nebenwirkung der IDH-Inhibitoren, die aktuell nicht in der Schweiz zugelassen sind, soll das Differenzierungssyndrom erwähnt werden. Dabei kommt es zur «Differenzierung» von AML-Zellen in neutrophile Granulozyten, was teilweise mit einer schweren Symptomatik (Dyspnoe, Fieber, Hypotonie, u.a.) einhergehen kann.

Apoptose-Induktion als weitere Therapiestrategie bei der AML

Ein weiterer Meilenstein in der AML-Therapie stellt der Einsatz des BCL2-Inhibitors Venetoclax dar. BCL2 ist ein antiapoptotisches Protein, das auf AML-Stammzellen hoch exprimiert wird. Venetoclax bindet BCL2 und induziert so Apoptose der AML-Zellen. Der Einsatz von Venetoclax wurde primär bei älteren/unfitten Patienten mit *de novo* AML untersucht [10]. Diese Patientengruppe wird aktuell in nicht kurativer Absicht mit hypomethylierenden Substanzen (HMS) vom Typ 5-Azacitidin und Decitabin therapiert. Das mediane Überleben beträgt dabei je nach Studie ca. 7–12 Monate bei einer monatlich applizierten Therapie. Nachdem die Venetoclax-Monotherapie bei AML-Patienten bereits Aktivität gezeigt hatte, wurde die Kombination mit HMS oder niedrig-dosiertem Cytarabin (low dose Ara-C) geprüft. Zusammengefasst führen die Venetoclax-Kombinationen zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber HMS oder low dose Ara-C, was zur Zulassung der Kombinationen in den USA und in der euro-

päischen Union geführt hat [11, 12]. In der Schweiz wird 2021 eine Zulassung erwartet. Bemerkenswert ist, dass diese Kombinationstherapien zu einem rascheren Ansprechen führen und eine erstaunliche Rate an kompletten Remissionen mit und ohne kompletter Regeneration (CR/CRi, ca. 70%) erzeugen. Bei gutem Zustand kann in dieser Situation heutzutage sogar bei älteren Patienten eine konsolidierende allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation in kurativer Absicht diskutiert werden kann. Wichtig ist, dass die Venetoclax-Kombinationen (fast) unabhängig von AML-Mutationen wirksam sein können. Dabei zeigt sich selbst bei AML-Patienten mit *TP53*-Mutationen, die prognostisch als äusserst ungünstig gelten, eine CR/CRi-Rate von ca. 50%. Auch Venetoclax wird in einer zukünftigen HOVON/SAKK-Studie in Kombination mit dem 3+7-Schema bei fitten Patienten ohne *FLT3-IDH*-Mutationen gegenüber dem Standard untersucht werden.

Es findet also ein erstaunlicher Wandel in der therapeutischen AML-Landschaft statt. In den nächsten Jahren dürfte die Prognose bei AML somit weiter durch den Einsatz zielgerichteter Therapien verbessert werden. Längerfristig ist die Vision einer rein oralen, medikamentösen Therapie der AML realistisch. An eine solche wäre vor ein paar Jahren noch nicht zu denken gewesen.

Korrespondenz
alexandre.theocharides@usz.ch

De nouvelles thérapies pour la leucémie aiguë myéloblastique

Ces dernières années, des progrès considérables ont été faits dans le domaine du traitement de la leucémie aiguë myéloblastique (LAM). Le développement rapide de thérapies ciblées a été favorisé par la découverte de mutations somatiques récurrentes. Avec l'administration de midostaurine, un inhibiteur de la tyrosine kinase FLT3, une amélioration de la survie globale a été obtenue pour la première fois depuis des décennies dans une étude randomisée pour la LAM. Les études portant sur les inhibiteurs de l'isocitrate-déshydrogénase et de la protéine anti-apoptotique BCL2 aussi révèlent des résultats prometteurs. Ces évolutions profitent aux jeunes patients, mais également aux patients âgés et aux patients souffrant d'une forme récidivante ou réfractaire de la maladie. Ainsi ces patients peuvent avoir l'espoir de voir s'améliorer dans les années à venir une perspective jusqu'alors plutôt sombre.

Referenzen

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–90.
2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2015;373(12):1136–52.
3. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic Advances in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(5):487–94.
4. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017;377(5):454–64.
5. Antar AI, Otrrock ZK, Jabbour E, Mohy M, Bazarbachi A. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: ten frequently asked questions. *Leukemia* 2020;:1–15.
6. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(7):984–97.
7. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 2019;381(18):1728–40.
8. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med* 2018;378(25):2386–98.
9. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. 2019;:1–12.
10. Curtis L, D DC, Marina K. Venetoclax in acute myeloid leukemia – current and future directions. *Leukemia & Lymphoma* 2020;0(0):1–10.
11. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019;133(1):7–17.
12. Wei AH, Strickland SA, Hou J-Z, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol* 2019;:JCO1801600.