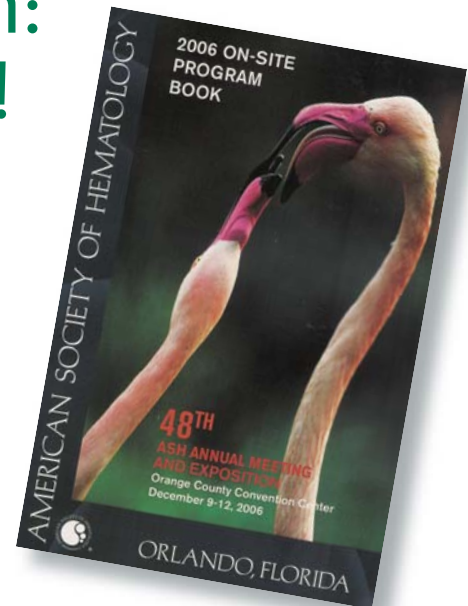




## Jahrestagung der American Society of Hematology

# Allogene Transplantation: Und sie ist doch sinnvoll!

Ungewöhnlich kalt war es Mitte Dezember in Florida, als sich rund 20.000 Hämatologen aus aller Welt zum größten Kongress ihrer Fachrichtung trafen. Im Kongresszentrum war von der Kälte nichts zu spüren, hier dominierte einmal mehr die Aufbruchsstimmung, die seit Jahren in diesem ungemein produktiven Fach herrscht. Wir berichten über einige der zahlreichen neuen hämatologischen Erkenntnisse.



Für Erwachsene mit akuter myeloischer Leukämie (AML) ist nach den Ergebnissen zahlreicher großer Therapiestudien der Karyotyp der leukämischen Zellen der wichtigste Faktor für die Langzeitprognose. Patienten mit „normalem Karyotyp“ werden dabei in eine intermediäre Risikokategorie eingeordnet, aber diese zytogenetische Charakterisierung bezeichnet längst keine homogene Population mehr: Molekulargenetisch zerfallen diese 40–50% der AML-Patienten vielmehr mittlerweile in weit über ein Dutzend Gruppen, die verschiedene Kombinationen einiger submikroskopischer genetischer Anomalien aufweisen (s. Grafik 1, S. 54). Bislang wurde nur für einige dieser Anomalien ein Einfluss auf die Prognose gezeigt. Nun präsentiert

Richard Schlenk, Ulm, in der Plenarsitzung eine Untersuchung der deutschen AML-Studiengruppe (AMLSG), die zum ersten Mal bei einer großen Zahl von AML-Patienten eine Analyse aller bisher bekannten Mutationen in einem

Prognose-Modell zusammenfasste [Abstract #4]:

Aus vier AMLSG-Studien, die zwischen 1993 und 2004 Patienten rekrutierten, konnte bei einem Großteil der 872 jüngeren erwachsenen AML-Patienten mit normalem Karyotyp retrospektiv eine molekulargenetische Typisierung von Tumormaterial vorgenommen werden. Auf Mutationen untersucht wurden insbesondere folgende Gene: NPM1, FLT3 (sowohl auf interne Tandem-Duplikationen [ITD] als auch auf Mutationen in der Tyrosinkinase-Domäne [TKD]), CEBPA, MLL-PTD und NRAS. Zwei Genotypen beeinflussten in einer Regressionsanalyse das Ansprechen auf die Induktionstherapie günstig: NPM<sup>+</sup>/FLT3-ITD<sup>-</sup> und CEBPA<sup>+</sup>, die bei ungefähr 30 bzw. 14% der Patienten mit normalem Karyotyp zu finden sind, so Schlenk.

In einem Cox-Proportional-Hazards-Modell waren beide auch neben einem Alter von unter 48 Jahren und der Verfügbarkeit eines HLA-kompatiblen verwandten Stammzellspenders signifikante prognostische Faktoren für rezidivfreies und Gesamtüberleben:

Das Risiko für Rezidiv bzw. Tod war bei Vorliegen einer dieser beiden genetischen Varianten nach median vier Jahren gegenüber den anderen Mutationstypen stark reduziert (s. Tabelle 1, S. 54). Hingegen zeigten Pa-

tienten mit FLT3-ITD<sup>+</sup> (unabhängig vom NPM1-Status) und mit NPM1<sup>-</sup>/FLT3-ITD<sup>-</sup> ein schlechtes Langzeitüberleben.

Die Ergebnisse sind auch ein wichtiger Beitrag zur aktuellen Diskussion mit dem IQWiG über die Rolle der allogenen Stammzelltransplantation bei der AML, so Schlenk: Die Patienten aller vier Studien waren nämlich im Hinblick auf eine Transplantation „genetisch randomisiert“ worden, d. h. alle Patienten mit einem HLA-kompatiblen Familienspender waren in der ersten kompletten Remission tatsächlich transplantiert worden, die übrigen hatten eine Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie oder eine autologe Stammzelltransplantation erhalten.

Eine allogene Transplantation hatte zuvor in den meisten Studien zwar das rezidivfreie, nicht aber das Gesamtüberleben verbessert. Die aktuellen Auswertungen, so Schlenk, zeigen ganz klar, dass rezidivfreies und Gesamtüberleben bei Patienten mit NPM1<sup>+</sup>/FLT3-ITD<sup>-</sup>-Genotyp durch die Transplantation nicht beeinflusst werden: Die rezidivfreie Überlebensrate nach vier Jahren liegt in beiden Therapiegruppen bei etwa 60%.

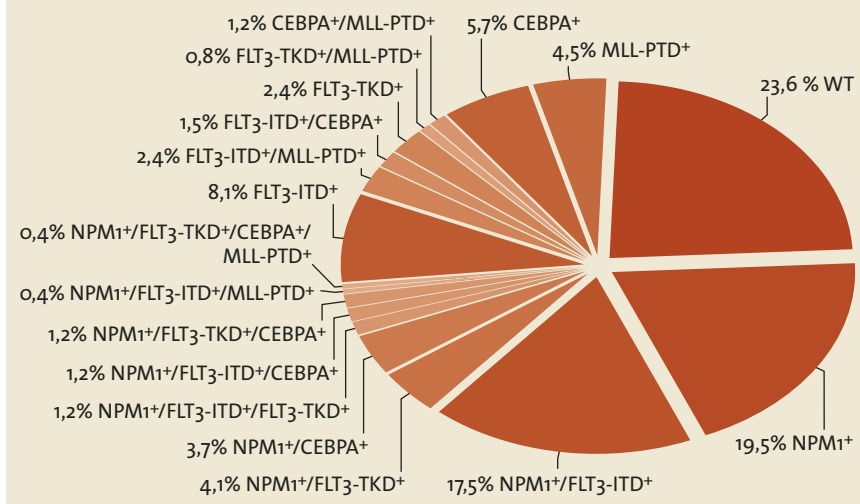
Dagegen profitierten Patienten mit den ungünstigeren Genotypen signifi-



Foto: stock.xchng

**Häufigkeit von Kombinationen verschiedener Mutationen, die bei AML mit normalem Karyotyp eine Rolle spielen**

Grafik 1



**Rezidivfreies und Gesamtüberleben bei den einzelnen genetischen Konstellationen**

Tabelle 1

	Überleben nach Jahren				Gesamtüberleben (%)			
	Rezidivfreies Überleben (%)	1	2	3	4	1	2	3
NPM1+/FLT3-ITD <sup>-</sup>	79	68	62	59	92	83	74	68
CEBPA <sup>+</sup>	71	63	60	60	92	77	71	71
andere Genotypen	47	30	25	23	73	49	43	39

(nach Schlenk, ASH 2006)

kant von der Stammzellgabe: Mit 47% lebten nach median vier Jahren noch rund doppelt so viele von den transplantierten wie von den nicht transplantierten Patienten (23%) rezidivfrei.

Selbst die Transplantation von einem nicht verwandten Spender könnte sinnvoll sein: Bei 37 Patienten war diese Strategie im Rezidiv angewandt worden, und von ihnen lebten nach vier Jahren noch etwa 40%, hingegen waren fast alle der 67 Patienten verstorben, die im Rezidiv mit anderen Strategien behandelt worden waren.

Ein Screening im Hinblick auf die submikroskopischen genetischen Anomalien NPM1, FLT3-ITD und CEBPA sollte daher nicht nur in künftigen Studien mit AML-Patienten mit normalem Karyotyp obligat sein, sondern es ist durchaus gerechtfertigt, auch in der täglichen Praxis bereits eine

solche Genotypisierung vorzunehmen, weil sie prognoserelevant ist, erklärte Schlenk.

**CML: Von Kinase zu Kinase**

Der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib, der 2001 in die Therapie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) eingeführt wurde, hat Medizingeschichte geschrieben – das lässt sich jetzt bereits sagen.

Die neuesten Resultate der IRIS-Studie, die Hagop Kantarjian, Houston, vorstellte [Abstract #428], belegen, dass 93% der Patienten, die nach zwölf Monaten Therapie mit Imatinib eine wesentlichen zytogenetische Remission erzielt hatten, sich auch nach sechs Jahren noch in Remission befinden.

Resistenz gegen Imatinib ist kein sehr häufiges Phänomen, aber je mehr CML-Patienten mit der Substanz be-

handelt werden, desto häufiger ist sie zu sehen. Für einen Teil dieser Resistenzen sind Mutationen im BCR-ABL-Fusionsgen bzw. in der entsprechenden Tyrosinkinase verantwortlich. Die meisten dieser Mutationen bzw. der resistenten CML-Erkrankungen sprechen auf Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten Generation wie Nilotinib oder Dasatinib an. Dies hat sich in einer Reihe von Phase-II-Studien gezeigt.

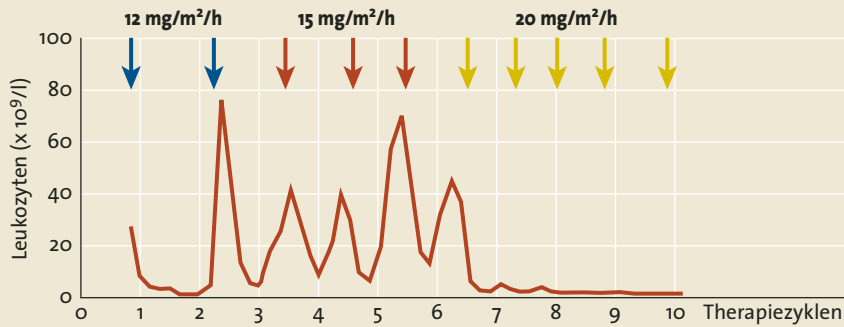
Eine von mehr als 40 bisher beschriebenen BCR-ABL-Mutationen ist jedoch auch gegen diese Inhibitoren resistent: Zellen mit der T315I-Mutation, bei der an Position 315 der Aminosäurekette ein Threonin- gegen einen Isoleucin-Rest ausgetauscht wurde, sprechen auf keines der bisher untersuchten Medikamente an. Für Patienten mit dieser Mutation scheint sich nun aber eine neue Option zu eröffnen, die Francis Giles, Houston, in einer Phase-I-Studie präsentierte: MK-0457 (auch VX-860) hemmt nicht nur die BCR-ABL-Kinase (auch die Varianten mit der T315I-Mutation), sondern außerdem verschiedene Aurora-Kinasen, die bei der Zellteilung mitwirken sowie die FLT3- und die JAK2-Kinase [Abstract #163]. MK-0457 hat gegenüber den oral verfügbaren BCR-ABL-Inhibitoren den Nachteil, dass es intravenös verabreicht werden muss. In der Phase-I-Studie erhielten 15 Patienten mit hochgradig refraktärer CML es jeweils in 5-Tages-Zyklen alle zwei bis drei Wochen. Angesichts des breiten Wirkspektrums hätte man erhebliche Toxizität erwartet, so Giles. Überraschenderweise war bei den 15 untersuchten Patienten lediglich in einigen Fällen eine (zu erwartende) Myelosuppression zu sehen, jedoch praktisch keine nicht-hämatologischen Nebenwirkungen. Dagegen waren bei allen elf Patienten mit T315I-Mutation klinisch Anzeichen für eine anti-leukämische Aktivität der Substanz zu erkennen; es gab hämatologische Remissionen (Grafik 2) und eine komplette, zwei partielle und eine minimale





## Leukozytenzahlen bei CML mit der Mutation T315I in der Blastenkrise: Rückgang nach jedem Zyklus MK-0457

Grafik 2



Nach F. Giles, ASH 2006.

zytogenetische Remission. Weil Patienten, denen dieses Medikament mutmaßlich als einziges helfen kann, relativ selten sind, wird sich Giles zufolge nun eine weltweite Studie anschließen, die zur Zulassung führen soll. Außerdem will man untersuchen, ob auch eine orale Gabe von MK-0457 wirksam sein könnte.

### Mit mesenchymalen Stammzellen gegen GvHD

Verläuft eine Stammzelltransplantation nicht erfolgreich, liegt das häufig daran, dass T-Lymphozyten im Transplantat sich im Empfänger aggressiv verhalten und seine Organe angreifen. Mesenchymale Stammzellen, die sich aus dem Knochenmark Erwachsener gewinnen lassen, können sich nicht nur in verschiedene mesenchymale Zelltypen differenzieren und so zur Gewebereparatur beitragen, so Katarina LeBlanc, Stockholm, sondern sie hemmen in vitro auch die Alloreaktivität von T-Lymphozyten. Das war die Rationale für eine Studie einer Arbeitsgruppe der EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) unter Leitung von LeBlanc [Abstract #753]. Darin erhielten 52 Patienten mit schwerer, steroidresistenter akuter Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD) mesenchymale Stammzellen in einer Dosierung von  $10^6$  Zellen pro Kilogramm Körpergewicht, in den meisten Fällen entweder ein- oder zweimal. Die Spender waren nur in einigen Fällen verwandt, in der Mehrzahl jedoch nicht, da bei der Transplantation mesenchymaler Stammzellen die HLA-Kompa-

tilität keine so entscheidende Rolle zu spielen scheint.

Auf diese Behandlung sprachen 35 Patienten, also etwa zwei Drittel, an; von ihnen sind 22 noch am Leben. Elf Patienten sind bezüglich der GvHD in kompletter Remission, die übrigen elf leiden an einer teilweise ausgedehnten chronischen GvHD. Acht weitere Patienten hatten zwar auf die mesenchymalen Stammzellen angesprochen, entwickelten aber aufgrund ihrer GvHD schwere, letztlich letal verlaufende Infektionen. 17 Patienten hatten überhaupt kein Ansprechen gezeigt, aber, so LeBlanc, es gibt derzeit keinerlei prädiktive Faktoren, mit deren Hilfe man den Behandlungserfolg vorhersagen könnte. Ob die in vitro nachgewiesenen antiinflammatorischen Wirkungen den einzigen Mechanismus darstellen, über den die mesenchymalen Stammzellen die Abstoßungsreaktion unterdrücken, ist ebenfalls ungewiss. Die Tatsache, dass einige Patienten, die zuvor parenteral ernährt werden mussten, wieder normale Nahrung zu sich nehmen konnten, könnte darauf hindeuten, dass die Stammzellen zum Beispiel auch eine rasche Reparatur der Darmschleimhaut unterstützen. Wie dem auch sei: Derzeit ist eine Phase-III-Studie in Planung, um diesen viel versprechenden Ansatz in randomisierter Weise zu testen.

### Eine neue Alternative für myelodysplastische Syndrome

Eine chronische und oft therapieresistente Anämie ist eines der Hauptkennzeichen von myelodysplastischen Syndromen (MDS). Die regelmäßige Gabe von

Erythrozyten bringt durch die drohende Eisenüberladung erhebliche Probleme mit sich. Ein neues immunmodulatorische Medikament, Lenalidomid, zeigt zumindest bei bestimmten MDS-Formen viel versprechende Wirkung, wie die Auswertung mehrerer großer Phase-II-Studien zeigte:

Alan List, Tampa, berichtete über die MDS-003-Studie, in der 148 Patienten mit MDS und einer Deletion von Chromosom 5q31 mit oder ohne zusätzliche zytogenetische Anomalien mit Lenalidomid behandelt wurden [Abstract #251]. Von den Patienten, die in den vorangegangenen acht Wochen mindestens zwei Einheiten Erythrozyten-Konzentrat erhalten haben mussten, sprachen 74% mit einem Ansteigen des Hämoglobins (im Median um 5,4 g/dl) an, zwei Drittel benötigten mit dem Medikament keine Transfusionen mehr. Diese Transfusionsunabhängigkeit dauerte im Median 116 Wochen, also etwa 2,2 Jahre an. Von den Patienten deren Daten für eine Auswertung zur Verfügung stand, sprachen etwa die Hälfte mit einer zytogenetischen Remission an; das korrelierte mit dem Ansprechen der Anämie, wogegen das Vorliegen eines komplexen Karyotyps keine Rolle spielte.

In der MDS-002-Studie, die Azra Raza, Worcester, vorstellte, wurden 214 Patienten mit transfusionsabhängigem MDS, aber ohne 5q-Deletion mit Lenalidomid behandelt [Abstract #250]. Auch diese MDS-Variante spricht auf das Medikament an, wenngleich deutlich weniger gut: Etwa jeder vierte Patient wurde hier transfusionsunabhängig, und zwar für eine mediane Dauer von 41 Wochen. Bei einem weiteren Sechstel nahm der Transfusionsbedarf um wenigstens 50% ab.

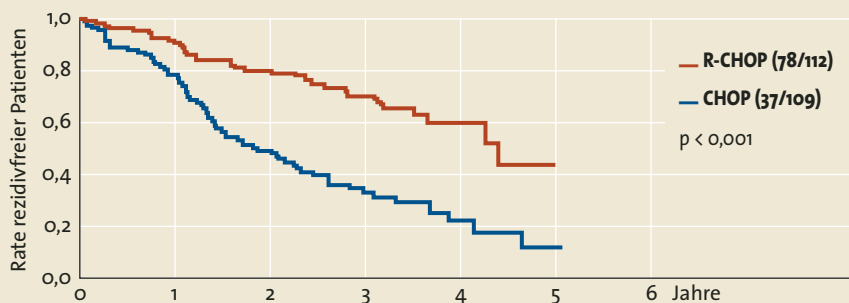
Die häufigsten therapiebedingten Grad-3/4-Nebenwirkungen waren in beiden Studien Neutropenien (59 bzw. 25%) und Thrombozytopenien (50 bzw. 20%). Aber lediglich 9% der Patienten in der MDS-003-Studie mussten aufgrund von Nebenwirkungen die Behandlung abbrechen, so List.

### FL: R-CHOP bei älteren Patienten lebensverlängernd

Das folliculäre Lymphom ist eine Krankheit des Alters: Mehr 40% der

### Längeres Rezidivfreies Überleben für Patienten > 60 Jahre mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom unter R-CHOP

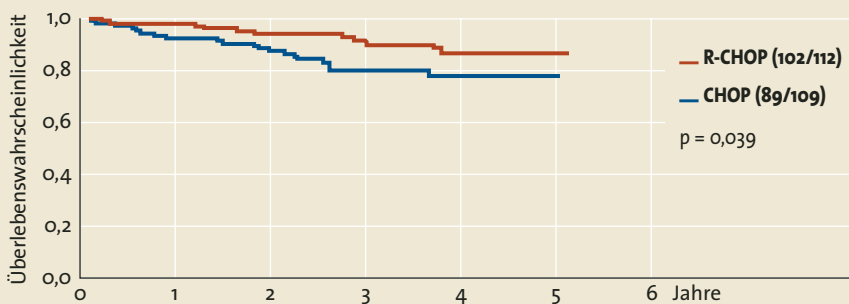
Grafik 3



Nach Buske, ASH 2006.

### Höhere 4-Jahres-Überlebensrate für Patienten > 60 Jahre mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom unter R-CHOP

Grafik 4



Nach Buske, ASH 2006.

Patienten sind bei Diagnose über 60 Jahre alt, und angesichts der demographischen Entwicklung ist die Zunahme der Inzidenz nicht verwunderlich. Die Zahl der 65- bis 90-Jährigen wird sich etwa in Deutschland bis zum Jahr 2050 verdoppeln, die der über 90-Jährigen sogar verfünffacht haben, so Christian Buske, München. Der Großteil dieser Patienten wird sehr aggressive Therapiestrategien wie Stammzelltransplantationen nicht mehr tolerieren, aber mit den neuen Antikörpertherapien bieten sich Möglichkeiten, die Effektivität der gängigen Chemotherapien zu verbessern, ohne gleichzeitig die Toxizität wesentlich zu erhöhen.

Die Phase-III-Studie der Deutschen Studiengruppe für niedrigmaligne Lymphome (GLSG) zur First-Line-Therapie des fortgeschrittenen follikulären Lymphoms (Stadium III–IV) verglich die Kombination der hierzulande gängigsten Chemotherapie – CHOP – in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper

Rituximab mit der Gabe von CHOP alleine. In der Studie waren 221 Patienten im Alter von über 60 Jahren auf CHOP bzw. R-CHOP randomisiert worden. Während bei den jüngeren Patienten im Anschluss eine weitere Randomisierung mit der Alternative Stammzelltransplantation oder Interferon-Erhaltungstherapie erfolgte, erhielten die älteren alle die Interferon-Behandlung. Etwa jeder vierte dieser Patienten war sogar über 70 Jahre alt, rund zwei Drittel hatten ein hohes Risiko (FLIPI-Score 3–5).

Die Immunchemotherapie war in jeder Hinsicht überlegen, so Buske: Sie induzierte bei 96% der Patienten eine Remission, CHOP dagegen nur bei 90% – ein Unterschied, der nicht ganz Signifikanz erreichte. Sehr wohl signifikant waren dagegen sämtliche Unterschiede hinsichtlich der verschiedenen Überlebenskategorien: Die Zeit bis zum Therapieversagen betrug unter R-CHOP im Median fünf Jahre, unter CHOP 2,1 Jahre ( $p < 0,0001$ , Grafik 3), die progressi-

onsfreie Überlebensrate nach vier Jahren liegt unter R-CHOP bei 62,2%, unter CHOP bei 27,9% ( $p < 0,0001$ ), und auch beim Gesamtüberleben ist nach vier Jahren die Differenz bereits signifikant (90 vs. 81%,  $p = 0,039$ , Grafik 4).

Dies geht eindeutig á conto der Therapie, so Buske: Von den zehn Todesfällen in der R-CHOP-Gruppe waren fünf durch eine Progression der Lymphom-Erkrankung bedingt, in der CHOP-Gruppe waren es zwölf von insgesamt 20. Sowohl bei niedrigem und intermediärem als auch bei hohem Risiko (anhand des FLIPI-Scores) waren die Zeit bis zum Therapieversagen unter R-CHOP signifikant länger; bezüglich des Gesamtüberlebens gilt das bislang nur für die Gruppe mit niedrigem bis intermediärem Risiko. In einer Multivarianz-Analyse war die R-CHOP-Therapie der am stärksten signifikante prognostische Faktor für die Zeit bis zum Therapieversagen – stärker als eine erhöhte Serum-LDH, ein Hb-Wert unter 12 g/dl und ein Befall von mehr als vier Lymphknoten-Arealen.

Rituximab erhöht die Toxizität der CHOP-Therapie nicht wesentlich: Lediglich bei Grad-3/4-Granulozytopenien war eine leichte Erhöhung der Rate zu beobachten. Nach Jahrzehnten weitgehend frustrierender Bemühungen, so Buske, werden damit zum ersten Mal die Überlebenszeiten beim follikulären Lymphom tatsächlich eindrucksvoll verlängert. **jfg**

Bericht vom 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology vom 9.–12. Dezember 2007 in Orlando/Florida, USA.

