

# Blutkrankheiten und deren Therapie: Was ist neu?

Juli 2016

Catherine Nissen

## Die akute myeloische Leukämie (AML)

### Einleitung

Im Unterschied zu anderen Leukämieformen macht bei der AML die Diagnostik raschere Fortschritte als die Therapie. Am Rand eines kaum übersehbaren Urwalds von Wissen stehen Therapeuten, die daraus für jeden ihrer Patienten die bestmögliche Therapie herauslesen möchten.

Hier ein Versuch, Neues aus Forschung und Klinik über die AML möglichst verständlich zu formulieren. Für die Medikamente wird jeweils die sogenannte „Internationale Sachbezeichnung“ und, falls in der Schweiz erhältlich, deren Markenname in Klammern angegeben.

Die AML ist eine Krankheit, die v.a. ältere Menschen betrifft; sie ist – mit Ausnahme der eher seltenen Promyelozytenleukämie – mit Medikamenten allein nicht heilbar. Ältere Menschen leiden häufiger an Begleitkrankheiten, die eine eingreifende Therapie – mit oder ohne Stammzelltransplantation (STZT) – nicht erlauben. Auch entwickelt sich die AML beim älteren Patienten häufig aus einer chronischen „Vorform“ – Proliferationsleukämie / myelodysplastisches Syndrom (MDS) – und hat dann eine besonders schlechte Prognose. Leider gibt es für die AML (noch) kein Medikament gegen die eigentliche Ursache der Krankheit, wie z.B. Imatinib (Glivec) gegen die Chronisch Myeloische Leukämie (CML). Ein solches für die AML zu entwickeln ist ein jahrzehntealter Wunschtraum der Forschung.

### Diagnostik der AML: früher und heute

Müdigkeit, Blässe, Infektionen, kleine Hautblutungen brachten und bringen heute den AML-Patienten zum Arzt. Dieser findet im Blutbild/ im Knochenmarksausstrich typische AML-Zellen, die sich nur vermehren und nicht im Sinn der Infektabwehr wie normale weisse Blutkörperchen arbeiten. Manchmal entdeckt der Arzt im Zelleib kleine rote Stäbchen, die beweisen, dass es sich um AML – und nicht um eine andere Leukämieform – handelt. Manchmal sieht er eine Zelle, die sich zufällig gerade teilte, als der Ausstrich gemacht wurde. In ihr sieht man viele kleine dunkle „Würstchen“ verschiedener Länge und Form, die Chromosomen, die Träger des Erbgutes der Zelle zur Zeit der Teilung. Wenn die Blutzellen vor dem Ausstrich zur Vermehrung stimuliert werden, befinden sich dann im Ausstrich die meisten in

Teilung. Das Chromosomenbild lässt sich dann genau untersuchen und cytogenetisch beurteilen.

Damit sich das Erbgut bei der Teilung auf zwei Tochterzellen verteilen kann, muss dieses sich zunächst verdoppeln und sich dann zu jeweils zwei identischen, im Mikroskop erkennbaren Chromosomen „verdichten“. Diese werden dann auf die zwei Tochterzellen verteilt. Dass dies in der Regel fehlerfrei vor sich geht, ist eines der grossen Wunder der Natur. Nur, wenn die natürlichen Reparaturmechanismen versagen, entstehen bleibende Fehler im Erbgut. Diese sind an einem veränderten Chromosomenbild im Mikroskop erkennbar: sei es, dass z.B von einem Chromosomenpaar eines entweder fehlt, oder dass es drei statt zwei davon hat, sei es, dass gebrochene Chromosomen falsch wieder zusammengesetzt sind, was dazu führen kann, dass an den „Heilstellen“ neue Gene entstehen, welche das Leukämiewachstum fördern.

Es gibt eine Vielzahl falscher „Chromosomenmuster“, die jeweils für eine bestimmte Krankheit und deren Verlauf typisch sind. Auch für die AML sind viele solche Chromosomenfehler bekannt, die lange Zeit als Grundlage für die Wahl der bestmöglichen Therapie galten. Erstaunlich war, dass beinahe die Hälfte der AML-Patienten normale Chromosomen haben. Dies liegt daran, dass die Chromosomenuntersuchung (Cytogenetik) eine relativ grobe Methode ist, verglichen mit der Analyse (Sequenzierung) der gesamten – im Mikroskop nicht sichtbaren – Genkette. Mit den heute verfügbaren gentechnischen Methoden wurden sehr viele weitere Fehler (Mutationen) bei AML Patienten entdeckt, die der Cytogenetik entgangen waren.

Eine Studie an 1540 AML- Patienten in drei Behandlungszentren hat neulich gezeigt, wie viel komplexer und vielfältiger die Gendefekte bei AML sind, als bisher angenommen. Praktisch alle Patienten hatten bei Diagnose nicht nur eine, sondern zwei bis drei verschiedene genetische Fehler. Insgesamt wurden 5234 verschiedene Mutationen gefunden, die einzeln oder in Kombination, bei Diagnose oder im späteren Krankheitsverlauf - zum Teil auch nur vorübergehend – auftraten. Auch wie „gute“ und „schlechte“ Mutationen einander beeinflussen wurde erstmals analysiert.

Wie soll ein behandelnder Arzt aus dieser Informationsflut das für seinen Patienten wichtige Wissen herausholen?

Das genaue Studium der Daten ergab interessanterweise, dass die Kombinationen und das zeitliche Auftreten der Mutationen nicht zufällig sind, sondern sich in gewissen „Mustern“ wiederholen. Jedes dieser Muster ist jeweils typisch für eine der Formen von AML und deren Krankheitsverlauf, d.h. für Patienten mit demselben Muster empfiehlt sich jeweils eine bestimmte Therapie.

Mit dem bisherigen Wissen, zusammen mit der neuen Gen-Information wurden 11 verschiedene solche AML-Muster identifiziert. Diese neue Einteilung macht es leichter, für einen bestimmten Patienten die für ihn beste therapeutische Wahl zu treffen. Mit anderen Worten: sogar bei der AML

nähern wir uns der personalisierten Therapie, wie sie für viele andere Krankheiten erarbeitet und empfohlen wird. Quelle: NEJM 2016;374: S.2209

## Therapie der AML: Bisheriges und neue Ideen

Zu Beginn (Induktion) werden alle AML-Patienten intravenös mit den klassischen Chemotherapeutica Cytarabin (Cytosar)+ Daunorubicin behandelt

(Ausnahme: Promyelozytenleukämie, die mit weniger toxischen Medikamenten geheilt werden kann)

Viele weitere chemotherapeutische Medikamente wurden inzwischen entwickelt, die je nach Befund einzeln oder in Kombination angewandt werden, z.B. Gemtuzumab, Cladribin (Leustatin), Clofarabin, Sorafenib (Nexavar), Sunitinib (Sutent), IDH1- und IDH2-Hemmer, Tipifarnib (Zanestra), Volasertib. Alle diese bewirken zwar eine vorübergehende Kontrolle der AML, heilen diese aber nicht. Darum wird schon zu Beginn der Therapie abgeklärt, ob der Patient allenfalls einen Familien- oder Fremdspender für eine Stammzelltransplantation hätte. Diese wird aber erst durchgeführt, wenn der Patient auf die erste Chemotherapie gut reagiert hat.

## Laufende Studien zur Verbesserung der AML-Therapie

### *Neue Dosierungen bewährter Medikamente*

Wenn die klassischen AML-Medikamente Cytarabin (Cytosar) und Daunorubicin im 5:1-Verhältnis dosiert werden, ist ihre Wirkung stärker als bei der bisherigen Dosierung, und hat vor allem weniger Nebenwirkungen.

### *Modifikation bewährter Medikamente*

Weil Daunorubicin oft bleibende Herzschäden verursacht, wurde es chemisch leicht verändert. Das resultierende Vasoraxin ist nicht herzscheidend und wird zur Zeit in mehreren Studien klinisch geprüft.

### *Koppelung von Medikamenten an einen Antikörper-„Transporter“*

Wie alle Zellen tragen auch AML-Zellen Erkennungsmerkmale auf der Oberfläche. Eines von ihnen heisst CD33. Gegen dieses gibt es Antikörper, die ausschliesslich CD33 erkennen. Medikamente gegen AML können mit einem solchen Antikörper verkoppelt werden, finden so den Weg zur Zielzelle (AML) und dringen in sie ein. Ein solches Kombinationsprodukt wurde unter dem Namen Gemtuzumab Ozagomicin (Myelotarg) an AML-Patienten versucht, wurde aber in den USA wegen Lebertoxizität wieder aus dem Handel genommen. Ein neues solches Kombinationsprodukt, SGN-CD33A (Internationale Sachbezeichnung: Vadastuximab talirine – also noch ohne Markennamen) – wird zur Zeit klinisch getestet.

### *Gezielte therapeutische Vernichtung von AML-typischen Mutationen*

Ausser Erkennungsmerkmalen - wie z.B. CD33 - tragen AML-Zellen auf ihrer Oberfläche auch Empfänger-Moleküle (Rezeptoren) für Wachstumsfaktoren, welche die Zellvermehrung stimulieren. Ein wichtiger solcher Rezeptor auf unreifen weissen Blutkörperchen ist FLT3. Dieser ist bei etwa einem Drittel der AML-Patienten genetisch abnorm (mutiert), nämlich „verdoppelt“ (möglicherweise um die Wachstumsgeschwindigkeit der Leukämiezellen zu verdoppeln?). Diese Patienten haben eine schlechte Prognose. Die Idee, diesen FLT3-Rezeptor therapeutisch auszuschalten – und damit das Leukämiewachstum zu verhindern – ist nicht neu. Schon lange sind solche FLT3-Hemmer auf dem Markt: Sorafenib (Nexavar) und Sunitinib (Sutent). Da ihre Wirkung aber zu kurzfristig ist, wird jetzt nach längerwirkenden FLT3-Hemmern zweiter Generation gesucht. Das neue Medikament Midostaurin könnte sich dabei als bahnbrechend erweisen. Midostaurin blockiert ausser FLT3 auch Rezeptoren für andere Wachstumsfaktoren, die für die Vermehrung der Leukämiezellen unentbehrlich sind; das bedeutet, dass alle AML-Patienten – nicht nur jene mit einer FLT3-Mutation – davon profitieren könnten. Die bisherigen klinischen Resultate sind beeindruckend. Midostaurin - in Kombination mit geläufigen Medikamenten - führte bei 92% der Patienten mit einer FLT3-Mutation und bei 74% der Patienten ohne FLT3-Mutation zur Heilung (komplette Remission). Die Resultate der noch laufenden Langzeitstudie werden mit Spannung erwartet.

Ausser Midostaurin werden mindestens 12 weitere zielgerichtete Substanzen gegen AML in laufenden Studien geprüft.

### Wird die Stammzelltransplantation bald durch Medikamente ersetzt werden?

Trotz der obengenannten Fortschritte in der medikamentösen Therapie gibt es das „Allerweltsmittel“ gegen AML noch immer nicht. Die Stammzelltransplantation bleibt für die Mehrzahl der jüngeren Patienten (Ausnahme: Promyelozytenleukämie) die Therapie der Wahl. Allerdings konnten dank der Erstellung des Risikokatalogs – s.oben – einige Formen von AML mit relativ guter Prognose identifiziert werden, denen es ohne allogene (von einem Spender) Stammzelltransplantation besser geht. Bei diesen Patienten kommt im Anschluss an die Chemotherapie eine autologe (eigene Stammzellen) Transplantation in Frage.

Lange Zeit wurde die autologe Transplantation wegen mangelnder Wirkung bei AML nicht mehr durchgeführt. Seit anstelle von eigenem Knochenmark eigene Stammzellen aus dem Blut verwendet werden, zeigt die autologe Transplantation mehr Wirkung und wird für gewisse Patienten wieder empfohlen.

Quelle: BLOOD 2016;127: S29 - 77

## Ausblick

„ Die Entwicklung von Medikamenten gegen AML ist wie eine Allee zerbrochener Träume, aber am Erfolgsweg wird weiter gebaut“... zitiert der Autor Eytan M. Stein in seinem Artikel in BLOOD 2016; 127,S. 76

Muss man über den heutigen Stand der AML-Therapie deshalb enttäuscht sein?  
NEIN!

*Zum Schluss ein paar „good news“*

1. Es gibt eine neue Therapiemöglichkeit für Patienten, die nach einer Stammzelltransplantation einen Rückfall der AML erleiden: Die Immunreaktion der Immun-T-Zellen gegen die AML kann mit Ipilimumab erfolgreich verstärkt werden. Quelle: NEJM 2016;375,S.143

2. Das weltweite Angebot an Stammzellen aus verschiedenen Quellen erweitert sich fast täglich, sodass heute für fast jeden mitteleuropäischen oder amerikanischen Patienten ein 100%ig passender Spender gefunden wird. Das bedeutet, dass die Stammzelltransplantation immer ungefährlicher wird – und ihren früheren Schrecken allmählich verliert. Kommt dazu, dass die Transplantation von einem halb(haplo)-identischen Familienspender (Mutter, Vater, Geschwister oder Kind) technisch in letzter Zeit so grosse Fortschritte gemacht hat, dass die Resultate praktisch gleich gut sind wie nach Transplantation eines Fremdspenders.

3. Die genetisch umfunktionierten T-Zellen (CAR-T's, siehe früherer Beitrag) werden auch als Therapie für die AML weiterentwickelt.( Blood 2016; 127, S.2980