

Neues in der Diagnostik und Therapie der AML

PD Dr. Maximilian Christopeit, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Onkologie, II. Medizinische Klinik und Poliklinik (Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation mit Abteilung für Pneumologie), E-Mail: mchristo@uke.de

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine Erkrankung mit vielen verschiedenen Unterformen, die sich tumorbiologisch zum Teil recht unterschiedlich präsentieren. Dies ist unter anderem auf bestimmte molekulargenetische Merkmale der Leukämiezellen zurückzuführen.

Die AML betrifft vor allem ältere Menschen. Daten eines schwedischen Registers, die in einer inzwischen zehn Jahre alten Veröffentlichung publiziert wurden, sind nach wie vor eine herausragende Grundlage unseres Wissens und unserer Annahmen (Juliussen, Blood 2012). In dieser Veröffentlichung liegt das mittlere Alter der AML-Patienten bei 72 Jahren, das der Patienten mit Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL) bei 54 Jahren.

Die zu erwartende Überlebenszeit nach der Diagnose AML hängt sehr stark von der allgemeinen Fitness des Patienten ab und wird in dem erwähnten Bericht nach dem Alter gestaffelt angegeben. Die Prognose der älteren Patienten ist relativ schlecht, insbesondere wenn keine intensive Therapie durchgeführt werden kann. Dies ist ein relevanter Aspekt, denn ab einem Alter von über 54 Jahren sind weniger als die Hälfte der Patienten (bezogen auf die Jahre 1997-2006) mit intensiver Therapie behandelt worden. Der Bedarf an neuen Therapieansätzen bei der AML war und ist also groß, vor allem wenn eine intensive Behandlung und eine allogene Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.

Für Patienten, die nicht intensiv behandelt werden können, sind in den letzten Jahren

zunächst die hypomethylierenden Wirkstoffe Decitabin und 5-Azacitidin eingeführt worden. Die Therapie mit diesen Wirkstoffen wurde inzwischen durch den BCL2-Hemmer Venetoclax ergänzt. Nachdem erste Untersuchungen vielversprechende Ergebnisse gezeigt hatten, sind in einer großen klinischen Prüfung der Phase III fast 600 Patienten mit der Kombination Venetoclax + 5-Azacitidin oder 5-Azacitidin als Monotherapie behandelt worden. Die Patienten waren zwischen 49 und 91 Jahre alt und nicht für eine Therapie mit intensiver Chemotherapie, also z.B. einer Therapie nach dem 7+3-Schema mit Cytarabin und Daunorubicin, geeignet. Ein Ansprechen auf die Therapie war mit der Kombination mehr als doppelt so häufig zu verzeichnen als mit der Monotherapie. Wenngleich Nebenwirkungen unter der Kombination häufiger auftraten, war das Überleben deutlich besser. Seit August 2021 ist die Kombination aus hypomethylierender Substanz und Venetoclax in der Europäischen Union für Patienten mit AML, bei denen bei Diagnose eine intensive Therapie als nicht geeignet angesehen wird, zugelassen.

Das molekulargenetische Profil der AML ist zunehmend für Therapieentscheidungen relevant und sollte daher immer bestimmt werden. Midostaurin und Gilteritinib sind bereits für AML-Patienten mit bestimmten Mutationen in der Tyrosinkinase „FLT3“ zugelassen. Weitere Kinase-Hemmer werden in verschiedenen Therapielinien untersucht. Ferner sind mit Mutationen in den Enzymen

IDH1 und IDH2 potenziell durch Medikamente beeinflussbare Veränderungen beschrieben worden. Derzeit verfügbare Hemmstoffe heißen Ivosidenib (gegen IDH1) und Enasidenib (gegen IDH2). Diese haben sich in frühen klinischen Prüfungen (Phase I, Phase II) bewährt und werden aktuell in großen multinationalen Studien der Phase III untersucht.

Neben diesen sehr zielgerichteten Strategien sind neue, breitere Therapieansätze bei der AML eingeführt worden. AML-Patienten mit einer hohen Ausprägung des Oberflächenmarkers „CD33“ und bestimmten günstigen Risikomerkmale können mit einem Anti-CD33-Antikörper, an den ein Zytostatikum gekoppelt wurde, behandelt werden. Das Medikament heißt Gemtuzumab Ozogamicin. Ferner hat die klassische 7+3-Medikation aus Cytarabin und Daunorubicin eine neue „Verpackung“ erhalten. Diese besteht aus Fettmolekülen (Liposomen). Das Medikament, als CPX351 bezeichnet, ist für bestimmte AML-Patienten zugelassen und für andere in Erprobung.

Als Tablette verfügbares 5-Azacitidin verlängert als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach Chemotherapie ein Ansprechen erreicht haben und die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation infrage kommen, das Gesamtüberleben. Glasdegib ist ein als Tablette verfügbarer Rezeptor-Hemmstoff, der bei Patienten, die älter als 75 Jahre alt sind, das mittlere Gesamtüberleben um vier Monate über das mit niedrigdosiertem Cytarabin erreichte Gesamtüberleben verlängert. Sowohl Glasdegib als auch orales 5-Azacitidin als Erhaltungstherapie werden ihren Stellenwert in der Behandlungslandschaft der AML finden müssen.

Zusammenfassend sind nach Jahrzehnten des Wartens zunehmend Medikamente und Strategien verfügbar, die hoffen lassen, dass sich die Heilungsraten bei AML erhöhen werden.

Glossar

allogene Stammzelltransplantation

Stammzelltransplantation von einem verwandten oder unverwandten Spender

BCL2-Hemmer

Hemmstoff gegen das Regulatorprotein BCL-2, das den natürliche Zelltod verhindert und in Krebszellen verstärkt gebildet wird (Beispiel: Venetoclax)

hypomethylierende Substanzen (HMA)

Substanzen, die eine Methylierung der Erbsubstanz verhindern. Durch die Methylierung (Einfügen einer chemischen Gruppe) kommt es zum Abschalten von Erbinformationen, die eine Tumorbildung unterdrücken (Beispiele: Azacitidin, Decitabin)

molekulargenetisch

auf der Ebene der Erbsubstanz

Tyrosinkinasen

Gruppe von Enzymen, die bei unterschiedlichen Prozessen im Körper eine wichtige Rolle spielen

IDH1 und IDH2 (Isocitratdehydrogenase 1 und Isocitratdehydrogenase 2)

Enzyme aus dem Energiestoffwechsel

Zytostatikum

natürliche oder synthetische Substanz, die das Zellwachstum beziehungsweise die Zellteilung hemmt