

## Akute myeloische Leukämie (AML)

### Gegen CD33 und CLL1 gerichtete CAR-T-Zellen in Erprobung

**Immer häufiger finden neue immuntherapeutische Strategien auch in die Behandlung der AML Eingang. Eine Arbeit am EHA-Jahreskongress berichtete über den erfolgreichen Einsatz von CAR-T-Zellen bei einer ersten Patientin mit refraktärer Erkrankung. Das Besondere: Die verwendeten T-Zellen tragen sowohl einen gegen CD33 als auch einen gegen CLL1 gerichteten chimären Antigenrezeptor.**

«Obwohl kontinuierliche Fortschritte in den letzten Jahren zu einer Verbesserung der Überlebensrate von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie geführt haben, ist die Prognose weiterhin schlecht», dies rief Dr. med. Marion Subklewe, München, zu Beginn ihres Vortrags in Erinnerung. «So kommt es bei der Hälfte der unter 60-jährigen Patienten nach einer Standardinduktionstherapie zu einem Rezidiv; bei den über 60-Jährigen beträgt dieser Anteil 85%», betonte sie. Damit bestehe weiterhin ein klarer Bedarf an neuen Behandlungsstrategien, mit deren Hilfe die chemorefraktären leukämischen Zellen eradiziert werden können.

#### Neue immuntherapeutische Strategien

Viel dreht sich derzeit um die Immuntherapie als neue, wirksame Behandlungsoption bei verschiedensten Tumorerkrankungen. Dr. Subklewe wies darauf hin, dass bei der Behandlung der AML die Immuntherapie nicht erst seit Kurzem eine Rolle spielt. «Die allogene Stammzelltransplantation – als eine Form der Immuntherapie – wird schon länger eingesetzt und hat sich in den vergangenen Jahren als erfolgreichste antileukämische Therapie erwiesen.» Der für den Erfolg entscheidende Graft-versus-Leukämie-Effekt wird dabei hauptsächlich den Spender-T-Lymphozyten zugeschrieben (1). Dieser Effekt wird auch bei der Infusion von Spenderlymphozyten bei AML-Patienten mit einem Rezidiv nach Allotransplantation genutzt.

«In den vergangenen Jahren wurden nun mehrere neue Strategien entwickelt, um T-Zellen für den Kampf gegen eine Leukämie zu rekrutieren», so Dr. Subklewe. Zu diesen neuen Ansätzen gehören unter an-

derem die Checkpoint-Inhibitoren, die therapeutische Vakzinierung mittels dendritischer Zellen sowie CAR-(chimeric-antigen-receptor)-T-Zellen.

#### Checkpoint-Inhibitoren nur in Kombination erfolgreich

Im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten, beispielsweise dem Hodgkin-Lymphom, hat sich die Monotherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor bei der AML nicht als ausreichend wirksam erwiesen. «Dies passt zu der Beobachtung, dass AML zu den Erkrankungen mit einer tiefen Mutationslast gehört», erläuterte die Referentin. In Kombination mit hypomethylierenden Substanzen (HMA) konnten jedoch ermutigende erste Resultate dokumentiert werden. Daver und Kollegen setzen bei verschiedenen Patientenkohorten *Nivolumab* (Nivo) in Kombination mit *Azacitidin* (AZA) ein (2). Die erste Kohorte umfasst bisher 70 Patienten mit rezidivierender AML, adäquatem Performancestatus sowie einer guten Organfunktion. Diese Patienten erhielten 75 mg/m<sup>2</sup> AZA an den Tagen 1 bis 7 sowie 3 mg/kg Nivo an den Tagen 1 und 14. Dieser Zyklus wurde etwa alle 4 bis 5 Wochen wiederholt. Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 70 Jahre, sie hatte alle durchschnittlich zwei Vortherapien erhalten. Die Daten aller 70 Patienten waren auswertbar. 15 (22%) erreichten ein komplettes Ansprechen (CR) beziehungsweise ein komplettes Ansprechen mit unvollständiger Erholung der Zellzahl (CRi). Bei 7 (10%) Patienten kam es zu einer hämatologischen Verbesserung, und bei 17 Patienten (24%) reduzierte sich die Blastenzahl im Knochenmark um mindestens 50%.

Daver und seine Kollegen verglichen ihre Resultate mit einer historischen Kon-

trolle, in der die Patienten Azacitidin-haltige Salvagetherapien erhalten hatten, und stellten dabei einen Vorteil für ihre Patienten fest. «Das mediane Gesamtüberleben lag bei 10,6 Monaten, in der historischen Kontrolle dagegen nur bei 4,1 Monaten», ergänzte Subklewe. Immunassoziierte Nebenwirkungen der Grade 2 und 3 bis 4 wurden bei jeweils 12% der Patienten beobachtet, am häufigsten Pneumonitis, Kolitis, Nephritis, Rash und Hypophysitis. Im Schnitt dauerte es 6 Wochen bis zum Auftreten der Nebenwirkungen, welche jedoch rasch auf eine Behandlung mit Steroiden ansprachen. Weitere Studien mit Checkpoint-Inhibitoren bei AML werden nun durchgeführt, in etwa drei Vierteln der Fälle wird dabei eine Kombinationstherapie untersucht.

#### Immuntherapie mit dendritischen Zellen

Als Nächstes ging Dr. Subklewe auf den Einsatz dendritischer Zellen (DC) zur Behandlung der AML ein. Wie sie erklärte, wird auch dieser Ansatz zurzeit in vielen klinischen Studien untersucht. In der bisher grössten Studie wurde eine Vakzinierung mit WT1-mRNA-beladenen DC als Postremissionstherapie zur Verhinderung respektive Verzögerung eines Rezidivs bei 30 AML-Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko eingesetzt (3). Die Therapie führte bei 13 Patienten zu einem deutlichen antileukämischen Effekt. 9 Patienten erreichten eine molekulare Remission, die sich in einer Normalisierung des WT1-Transkriptlevels äusserte. Das 5-Jahres-OS lag bei 40%. «Dies ist im Vergleich zu entsprechenden Daten aus dem SEER-Register, das ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von knapp 25% angibt, ein sehr gutes Resultat», kommentierte die Referentin. Gegenwärtig werde nun unter anderem auch der kombinierte Einsatz von DC-Vakzinen mit Checkpoint-Inhibitoren untersucht.

#### CAR-T-Zellen beim AML

Chimäre Antigenrezeptoren (CAR) stellen gentechnisch hergestellte membran-

gebundene Rezeptoren dar, welche eine extrazelluläre Antikörperbindung mit einem intrazellulären Effektorzellsignal verbinden. Im Gegensatz zu Erkrankungen wie der akuten lymphatischen Leukämie oder dem diffus grosszelligen B-Zell-Lymphom, wo diese Technologie bereits Fuss gefasst hat, sind auf dem Gebiet der AML erst eine begrenzte Anzahl von Phase-I-Studien mit diesem Ansatz durchgeführt worden. So wurden in der LeY-CAR-T-Zell-Studie 4 Patienten behandelt (4). Bei keinem der Patienten kam es zu einer Nebenwirkung vom Grad 3 oder 4. Und obwohl die Behandlung bei 1 der Patienten zu einer vorübergehenden Reduktion der Blastenzahl und bei 1 weiteren Patienten zu einer transienten zytogenetischen Remission führte, kam es bei allen Patienten innerhalb von 28 Tagen bis 23 Monaten nach dem T-Zell-Transfer zu einem Rezidiv. Budde und Kollegen setzen in ihrer «First-in-human-Studie» CD123-CAR-T-Zellen bei Patienten mit refraktärer AML ein. Als Rescuestrategie ist am 30. Tag nach der CAR-T-Zell-Infusion eine allogene Stammzelltransplantation vorgesehen. Subklewe fasste in ihrem Vortrag die am ASH 2017 präsentierten Resultate der ersten 6 Patienten dieser Studie zusammen und erklärte, dass es 28 Tage nach der CAR-T-Zell-Infusion bei 3 der 6 Patienten zu einem kompletten Ansprechen gekommen sei. «Wichtig ist hier auch zu erwähnen, dass die Komplikationen der Behandlung, darunter auch 4 Fälle eines CRS, eines Zytokin-Freisetzungssyndroms vom Grad 1 respektive 2, behandelbar und reversibel waren.» Zusammenfassend meinte Budde: «Dies sind sehr vielversprechende Resultate. Es besteht aber sicherlich noch Potenzial für eine weitere Verbesserung der Wirksamkeit.» Derzeit werden denn auch verschiedene Studien in diesem Bereich durchgeführt.

### Erste AML-Patientin mit CLL1-CD33-CAR-T-Zellen behandelt

Eine dieser laufenden Studien wurde von Dr. Fang Liu, Chengdu (China), in der «Best Abstracts»-Session vorgestellt. Dr. Liu und ihre Mitarbeitenden haben in einem ersten Schritt in präklinischen Untersuchungen CAR-T-Zellen eingesetzt, die sowohl einen gegen CD33 als auch einen gegen CLL1 gerichteten chimären Antigenrezeptor tragen (6). Wie sie einleitend erläuterte, stellt die Beeinträchtigung der normalen Hämatopoese eines der grossen Probleme einer CAR-T-Zell-Therapie dar. «Wie wir wissen, exprimieren sowohl leukämische Blasten als auch normale hämatopoetische Stammzellen CD33 und auch CD123», so Dr. Liu. «Werden sie als Zielantigene einer CAR-T-Zell-Therapie gewählt, kann dies zu einer langfristigen Myelosuppression führen.» Wie sie weiter erklärte, werden die malignen Zellen von über 90% der AML-Patienten CLL1 exprimieren. «Bei normalen hämatopoetischen Stammzellen liegt CLL1 nicht vor, wodurch es zum idealen Ziel für eine CAR-T-Zell-Therapie wird. Das Konzept, mehrere Antigene als Ziel zu haben, könnte unserer Meinung nach zudem eine Möglichkeit darstellen, die nach einer CAR-T-Zell-Therapie auftretenden Rezidive zu verhindern», führte sie weiter aus.

Ihre *In-vitro*-Untersuchungen ergaben schliesslich, dass CLL1-CD33-CAR-T-Zellen einen spezifischen Antitumoreffekt auf CD33/CLL1-exprimierende Tumorzellen sowie auf leukämische Proben von AML-Patienten aufweisen. Im Mausmodell führten die T-Zellen zu einer signifikanten Reduktion der Tumormasse und zu einem verlängerten Überleben.

Zum Schluss berichtete Dr. Liu über die erste AML-Patientin, die im Rahmen einer Phase-I-Studie mit den CLL1-CD33-CAR-T-Zellen ( $7 \times 10^5$ /kg) behandelt wurde. Am 19. Tag nach der Therapie be-

fund sich die Patientin in kompletter Remission (MRD-negativ). Am 44. Tag wurde eine Allotransplantation durchgeführt. Die Transplantation liegt mittlerweile 3 Monate zurück. Wie die monatlichen Kontrollen zeigten, ist die Patientin weiterhin MRD-negativ. Dr. Liu ging im Weiteren auf die Verträglichkeit der CAR-T-Zell-Therapie bei dieser Patientin ein. Sie hatte ein CRS vom Grad 1 entwickelt und dabei die Symptome Fieber, Schüttelfrost und Fatigue gezeigt. «Die Symptome erwiesen sich als selbstlimitiert und bedurften keiner Behandlung.» Als weitere Nebenwirkung wurde eine Panzytopenie festgestellt. Darunter kam es zu einer pulmonalen Infektion, die sich mit Antibiotika kontrollieren liess. Zudem erhielt die Patientin Erythrozytentransfusionen. Dr. Liu wies darauf hin, dass die Phase-I-Studie nun weitergeführt werde. Abschliessend meinte sie: «Die Behandlung von AML-Patienten mit CLL1-CD33-CAR-T-Zellen könnte als Überbrückung bis zur Allotransplantation, als Zusatzbehandlung zu einer Chemotherapie oder als alleinstehende Therapie weiterentwickelt werden.» ■

Therese Schwender

#### Referenzen:

1. Orti G et al.: Donor lymphocyte infusions in AML and MDS: Enhancing the graft-versus-leukemia effect. *Exp Hematol.* 2017; 48: 1–11.
2. Dayer N et al.: Nivolumab with azacytidine in patients with relapsed acute myeloid leukemia (AML) or frontline elderly AML. *Blood* 2017; 130: 1345.
3. Anguille S et al.: Dendritic cell vaccination as postremission treatment to prevent or delay relapse in acute myeloid leukemia. *Blood* 2017; 130: 1713–21.
4. Ritchie DS et al.: Persistence and efficacy of second generation CAR T cell against the LeY antigen in acute myeloid leukemia. *Mol Ther* 2013; 21: 2122–9.
5. Budde L et al.: Remissions of acute myeloid leukaemia and blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm following treatment with CD123-specific CAR T cells: A first-in-human clinical trial. *Blood* 2017; 130: 811.
6. Liu Fang et al.: First-in-Human CLL1-CD33 Compound CAR T Cells as a Two-pronged Approach for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. EHA 2018, Abstract S149.