

Gezielte Therapien bei myeloischen Leukämien

Neue Erkenntnisse zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und molekularen Zielstrukturen

Sowohl bei der akuten als auch der chronischen myeloischen Leukämie eröffnen gezielte Therapien neue Möglichkeiten für eine verbesserte Wirksamkeit und Verträglichkeit. Unter anderem identifizierte ein schwedisches Team ein Oberflächenprotein als möglichen neuen Angriffspunkt für Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie.

Eine chronische myeloische Leukämie bedarf einer langjährigen Behandlung, deshalb brauchen wir dafür sowohl hochwirksame als auch gut verträgliche Optionen», sagte Prof. Andreas Hochhaus, Jena/D. Asciminib, ein oraler und potenter Inhibitor der ABL/BCR::ABL1-Tyrosinkinase, hat sich in der Studie ASC4FIRST bei Patienten mit neu diagnostizierter chronischer myeloischer Leukämie (CML) gegenüber allen von den Prüfarzten ausgewählten Tyrosinkinasehemmern (TKI) durchgesetzt und wurde in der Folge in vielen Ländern zugelassen (1). Am EHA-Kongress wurden nun erste Resultate der laufenden Studie ASC-4START zu Asciminib im Vergleich zu Nilotinib bei neu diagnostizierter CML vorgestellt (2). Ihr primärer Endpunkt ist die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (TTDAE). «Dieser Endpunkt erklärt sich aus der Forderung verschiedener Zulassungsbehörden nach weiteren Verträglichkeitsdaten», erläuterte Prof. Hochhaus. Die präsentierten Daten zeigten eine statistisch signifikante Überlegenheit von Asciminib gegenüber Nilotinib bezüglich TTDAE (Hazard Ratio: 0,45; 95%-Konfidenzintervall:

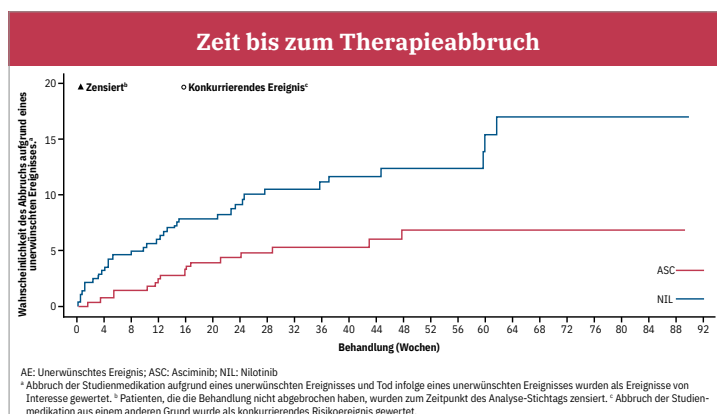
0,25–0,81; $p = 0,004$) (Abb.). Unter Asciminib traten weniger arterielle Verschlussereignisse (0,7% vs. 2,1%), akute Pankreatitiden (0,4% vs. 2,5%) und Hepatotoxizitäten (8,1% vs. 24,8%) auf. Zudem zeigte Asciminib bereits nach 12 Wochen bei allen Remissionsstufen höhere Ansprechraten als Nilotinib. «Zusammen mit den ASC4FIRST-Daten legen diese Ergebnisse nahe, dass Asciminib eine bevorzugte Therapie für die neu diagnostizierte CML sein könnte», schloss Prof. Hochhaus.

Wirksamkeit von Quizartinib bei FLT3-ITD-Komutationen

Die Phase-3-Studie QuANTUM-First untersuchte Quizartinib plus Chemotherapie bei FLT3-ITD-positiver neudiagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) (3). Am EHA-Kongress wurden nun die Resultate einer explorativen Subgruppenanalyse dieser Studie vorgestellt (4). Sie schloss gezielt Studienteilnehmer ein, die neben der FLT3-ITD-Mutation auch eine NPM1-Mutation und zusätzlich mindestens eine Mutation in einem epigenetisch regulierenden Gen (DNMT3A, TET2, WT1, IDH1 oder IDH2) aufwiesen. Die Analyse ergab, dass Patienten mit einer Dreifachmutation von FLT3-ITD, NPM1 und einem epigenetischen Regulationsgen unabhängig vom Alter besonders gut auf die Quizartinib-Behandlung ansprachen. Der grösste Nutzen wurde dabei bei den Studienteilnehmern mit FLT3-ITD, NPM1^{mut} und DNMT3A^{mut} beobachtet. Die Studienautoren schliessen daraus, dass die klinische Wirksamkeit von FLT3-Inhibitoren durch andere Ko-Mutationen beeinflusst wird.

SLAMF6 als potenzielles Ziel für Checkpoint-Inhibitoren

Zur AML wurden am diesjährigen EHA zudem Resultate einer innovativen Forschungsarbeit aus Schweden vorgestellt (5). Im Gegensatz zu soliden Tumoren haben Immuncheckpoint-Inhibitoren, die auf PD-1, PD-L1 oder CTLA-4 abzielen, bei AML bislang nur eine geringe Wirksamkeit gezeigt. In einem umfassenden Antikörperscreening von



Unter Asciminib verging deutlich mehr Zeit bis zu einem Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses als unter Nilotinib (adaptiert nach [2]).

CD34⁺CD38⁻ AML-Stammzellen identifizierte das Forschungsteam SLAMF6 (Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family Member 6) in rund 60% der Fälle als stark überexprimiertes Oberflächenprotein, unabhängig vom genetischen Subtyp. Gesunde hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen exprimierten SLAMF6 hingegen nicht. Die gezielte Ausschaltung von SLAMF6 mittels CRISPR/Cas9 erhöhte die Anfälligkeit der AML-Zellen gegenüber einer T-Zell-vermittelten Zytotoxizität, was die Rolle von SLAMF6 als Immuncheckpoint bestätigte. 

Therese Schwender

Quelle: EHA2025 Congress, 12. bis 15. Juni 2025, Mailand & virtuell.

Referenzen:

1. Hochhaus A et al. Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2024;391:885-898.
2. Hochhaus A et al. Asciminib shows superior tolerability vs Nilotinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: primary endpoint results of the phase 3b ASC4START trial. EHA 2025, Abstract S166.
3. Erba HP et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401:1571-1583.
4. Levis M et al. The combination of a FLT3-ITD, NPM1mut and an epigenetic regulatory gene mutation confers unique sensitivity to Quizartinib: analysis from the QuANTUM-first trial. EHA 2025, Abstract S140.
5. Sanden C et al. SLAMF6 upregulation mediates immune escape and constitutes a novel target for checkpoint inhibition in acute myeloid leukemia. EHA 2025, Abstract S127.