

Abstract: 274

Absetzen von Tyrosinkinaseinhibitoren bei chronischer myeloischer Leukämie: Ergebnisse der EURO-SKI Studie

Saußele S.¹, Mahon F.-X.², Guilhot J.³, Dengler J.⁴, Waller C.T.⁵, Brümmendorf T.H.⁶, Herbst R.⁷, Burchert A.⁸, Goebeler M.-E.⁹, Freunek G.¹⁰, Prümmer O.¹¹, Jost P.J.¹², Prange-Krex G.¹³, Illmer T.¹⁴, Janzen V.¹⁵, Schafhausen P.¹⁶, Klausmann M.¹⁷, Kiani A.¹⁸, Eckert R.¹⁹, de Wit M.²⁰, Janssen C.²¹, Müller M.C.²², Hochhaus A.²³, Richter J.²⁴, Pfirrmann M.²⁵, EURO-SKI Investigators

¹Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, III. Medizinische Klinik, Mannheim, Germany, ²University of Bordeaux, Bergonié Cancer Institute, INSERM Unit 916, Bordeaux, France, ³CHU de Poitiers, Inserm CIC 1402, Poitiers, France, ⁴Onkologische Schwerpunktpraxis Heilbronn, Heilbronn, Germany, ⁵Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin I, Freiburg, Germany, ⁶Uniklinik RWTH Aachen, Medizinische Klinik IV, Aachen, Germany, ⁷Klinikum Chemnitz, Klinik für Innere Medizin III, Chemnitz, Germany, ⁸Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Philipps Universität, Klinik für Hämatologie/Onkologie und Immunologie, Marburg, Germany, ⁹Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg, Germany, ¹⁰Medizinisches Versorgungszentrum am Klinikum St. Elisabeth, Fachbereich Onkologie und Hämatologie, Straubing, Germany, ¹¹Klinikum Kempten, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Kempten, Germany, ¹²Klinikum rechts der Isar, III. Medizinische Klinik, München, Germany, ¹³Fachärztliche Gemeinschaftspraxis für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Dresden, Germany, ¹⁴Fachärztliche Gemeinschaftspraxis, Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Dresden, Germany, ¹⁵Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Bonn, Germany, ¹⁶Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg, Germany, ¹⁷Onkologische Gemeinschaftspraxis Drs. Klausmann, Aschaffenburg, Germany, ¹⁸Klinikum Bayreuth, Klinik für Onkologie und Hämatologie, Bayreuth, Germany, ¹⁹Onkologische Schwerpunktpraxis, Esslingen, Germany, ²⁰Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Berlin, Germany, ²¹Onkologie Unter Ems, Leer, Germany, ²²IHO Institute for Hematology and Oncology, Mannheim, Germany, ²³Universitätsklinikum Jena, Abteilung Hämatologie/Onkologie, Klinik für Innere Medizin II, Jena, Germany, ²⁴Skåne University Hospital, Department of Hematology, Oncology and Radiation Physics, Lund, Sweden, ²⁵Ludwig-Maximilians-Universität, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, München, Germany

Ist die chronische myeloische Leukämie auch medikamentös heilbar?

Anfang dieses Jahrhunderts wurde die CML-Therapie durch die Einführung von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) revolutioniert. Diese blockieren in den genveränderten blutbildenden Zellen das Protein (BCR-ABL), das für die Fehlfunktion, nämlich massenhaft weiße Blutkörperchen auszuschütten, verantwortlich ist. Unter TKI-Therapie haben CML-Patienten heute eine Lebenserwartung, die mit der der Gesamtbevölkerung vergleichbar ist. Aktuelle Therapie-Empfehlungen sehen eine lebenslange TKI-Therapie vor.

Vor der Einführung der TKI war eine Heilung nur durch eine allogene Stammzelltransplantation möglich, die nur einer Minderheit der Patienten angeboten werden konnte, sehr aufwendig ist und mit einer erheblichen Mortalität assoziiert ist.

Allerdings ist auch die TKI-Behandlung mit z. T. erheblichen chronischen und damit auch bei geringer Ausprägung belastenden Nebenwirkungen (Fatigue, gastrointestina-

le Beschwerden, Ödeme, Ekzeme, Muskel- und Gelenkschmerzen) verbunden. Jüngere CML-Patienten dürfen aufgrund der in Tierversuchen nachgewiesenen Reproduktionstoxizität keine Kinder zeugen.

Unter TKI-Therapie erreichen bis zu 60% der Patienten (in Studien) im Verlauf der Erkrankung eine stabile tiefe molekulare Remission, die nur noch mit hochsensitiven Methoden (RT-PCR Technik) nachgewiesen und quantifiziert werden kann. Die Einteilung erfolgt dabei nach Kriterien des EUTOS Projektes (s. Cross et al.), man spricht von MR⁴, MR^{4,5} und MR⁵, was einer BCR-ABL Transkriptmenge von <0,01%, <0,0032% und <0,001% entspricht.

Nach Einzelfallberichten, bei denen auch nach Beendigung der TKI-Einnahme keine signifikante Verschlechterung der molekularen Remission eintrat, wurden verschiedene Studien zum systematischen Absetzen von TKI durchgeführt, wie z. B. die französische STIM Studie.

Die europaweite EURO-SKI Studie ist die TKI-Absetzstudie mit der bislang größten Patientenkohorte von >800 Patienten, allein in Deutschland konnten >160 Patienten zwischen Juni 2012 bis Dezember 2014 eingeschlossen werden. Einschlusskriterium für die Studienteilnahme war eine mindestens 3-Jährige Behandlung mit TKI und der Nachweis einer tiefen molekularen Remission (MR⁴) seit mindestens 1 Jahr.

Die hier beim Kongress vorgestellte Auswertung zeigt, dass 12 Monate nach TKI-Absetzen 56% aller Patienten in therapiefreier Remission bleiben. Bei den meisten Patienten, die wieder eine Therapie benötigen, entscheidet sich dies innerhalb der ersten 6 Monate nach TKI-Absetzen. Soweit beobachtet, erreichten alle diese Patienten nach Wiederaufnahme der TKI-Therapie erneut eine tiefe molekulare Remission.

Es zeigt sich weiterhin, dass die Therapiedauer und die Dauer der tiefen molekularen Remission prognostisch sind für das erfolgreiche Absetzen: Wer länger als 5,8 Jahre behandelt wurde, hatte eine deutlich höhere Chance therapiefrei zu bleiben (65,5 vs. 42,6%). Mit jedem Therapiejahr steigt die (relative) Wahrscheinlichkeit des Erfolges um 16%.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang eine stringente logistische Organisation, die die schnelle Befundübermittlung garantiert. Stellt sich ein Rezidiv ein, so kann die Dynamik sehr schnell sein. Bei der EURO-SKI Studie wurde ein Anstieg des BCR-ABL Level bei 14 Patienten in Deutschland auf mehr als 1%, zwischen Nachweis des molekularen Rückfalls und Wiederaufnahme der TKI-Therapie beobachtet. Dies bestätigt, dass engmaschige Kontrollen und schnelles Reagieren im Falle eines molekularen Rückfalls substantiell sind.

Bemerkenswert ist, dass die Studie in Deutschland **OHNE** finanzielle Unterstützung durchgeführt wurde. Insgesamt wurde eine Ersparnis von **> 6 Millionen €** Medikamentenkosten errechnet: Dem steht gegenüber, dass häufiger eine PCR-Analyse veranlasst werden muss, im Schnitt 6-8/Patient im ersten Jahr. Da Preise hierfür unterschiedlich sind, sind die Kosten nur schätzbar und liegen bei ca. 200.000-300.000 €.

Die Mehrzahl der EURO-SKI Patienten wurde in Erstlinientherapie mit Imatinib, dem zuerst zugelassenen TKI, behandelt. Studien zu Erst- oder Zweitlinientherapie mit TKI der 2. Generation, Nilotinib oder Dasatinib, werden ebenfalls bei diesem Kongress präsentiert. Ein direkter Vergleich ist z. Z. nicht möglich.

Immunologische Mechanismen scheinen einen Einfluss auf das Rückfallrisiko zu haben. In Begleitstudien zeigte sich, dass eine niedrigere Zahl von „Natural-Killer“ (NK)-Zellen bei Patienten mit frühzeitigem Rückfall nachgewiesen wurde und dass der CTLA4-Signalweg eine wichtige Rolle spielt (Mustjoki et al., Burchert et al.).

Trotz der vielversprechenden Aussichten ist das TKI-Absetzen noch als experimentell einzustufen und sollte nur im Rahmen von klinischen Studien vorgenommen werden. So kann beispielsweise ein unbekannter Transkript-Typ zu gefährlichen Fehlinterpretationen der PCR-Analyseergebnisse führen.

Es besteht die Hoffnung, dass durch die Auswertung der EURO-SKI und anderer Absetzstudien die Prognosekriterien noch eindeutiger und umfassender definiert werden können.

Abstract: 82

Target-Expression, präklinische Aktivität und Wirkmechanismus von EM801, einem neuen First-in-class IgG-basierten BCMA T-Zell bispezifischen Antikörper für die Behandlung des Multiplen Myeloms

Seckinger A.¹, Delgado J.A.², Moreno L.², Neuber B.¹, Grab A.L.¹, Lipp S.¹, Merino J.², Vu M.D.³, Strein K.³, Prosper F.², Hundemer M.¹, San Miguel J.², Hose D.¹, Paiva B.²

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Heidelberg, Germany, ²Clinica Universidad de Navarra, Department of Hematology and Immunology, Pamplona, Spain, ³EngMab AG, Wilen, Switzerland

Das Multiple Myelom ist charakterisiert durch die Ansammlung maligner Plasmazellen im Knochenmark. Diese verursacht Symptome und klinische Zeichen, die auf die Generierung von Knochensubstanzdefekten (Osteolysen, Osteopenie), die Verdrängung der physiologischen Hämatopoese (Blutbildung) und die Produktion eines monoklonalen Proteins zurückzuführen sind. Häufige klinische Zeichen sind Frakturen, Anämie, Einschränkung der Nierenfunktion und Infektanfälligkeit, häufige Symptome das Auftreten von Knochenschmerzen, Müdigkeit und neuropathische Beschwerden. Das Multiple Myelom stellt die zweithäufigste maligne hämatologische Erkrankung dar und zählt zu den 15 häufigsten Todesursachen durch Malignome.

Trotz Einführung neuer Medikamente können nur selten alle Myelomzellen eradiziert werden und die große Mehrheit der Patienten wird entweder refraktär auf alle verfügbaren Medikamente oder kann aufgrund der Toxizität früherer Therapielinien nicht mehr effektiv behandelt werden und verstirbt letztlich an den Folgen der Erkrankung. Alternative immuntherapeutische Optionen, z. B. T-Zell bispezifische Antikörper (TCB), stellen hier eine attraktive Strategie dar. Diese binden simultan eine Oberflächenstruktur auf Tumorzellen sowie eine T-Zell Rezeptorkette auf T-Zellen und können dadurch die T-Zell vermittelte Abtötung der Tumorzellen induzieren.

Als Zielstruktur für unseren TCB-Ansatz entschieden wir uns für B-cell maturation antigen (BCMA). Für dieses konnten wir auf Gen- (mittels DNA-Microarrays und RNA-Sequenzierung) und Proteinebene (mittels Mehrfarben-Durchflusszytometrie) zeigen, dass es bei allen untersuchten Patienten (684 therapiepflichtige, bislang unbehandelte sowie 94 rezidierte Patienten) auf den Myelomzellen exprimiert ist, inklusive Patienten mit hochproliferativer Erkrankung bzw. einer Hochrisiko-Konstellation hinsichtlich

chromosomaler Aberrationen bzw. genexpressionsbasierter Risiko-Scores. BCMA ist somit eine ideale Zielstruktur für einen TCB-Ansatz bei Patienten mit Multiplem Myelom.

Hinsichtlich des Wirkmechanismus unseres BCMA-TCB EM801, einem „first-in-class“ asymmetrischen, IgG-basierten Antikörper, konnten wir mittels atomarer Kraft- und Rasterelektronenmikroskopie zeigen, dass dieser konzentrationsabhängig in der Lage ist, Myelomzellen und T-Zellen zu verlinken. Die durch EM801 vermittelte, um bis zu Faktor sieben verstärkte Bindung zwischen Myelom- und T-Zelle führt zu einer Aktivierung von CD4+ als auch CD8+ T-Zellen hinsichtlich der Expression von CD25, CD69 und HLADR sowie zur Freisetzung von Zytokinen und zytolytischen Proteinen (u. a. Interferon- γ , Granzym B, Perforin).

In vitro ist EM801 dadurch in der Lage, Myelomzellen aus Knochenmarkaspiraten von Patienten mit Multiplem Myelom abzutöten. Bereits nach 48-stündiger Inkubation mit EM801 in Konzentrationen von 10 picomolar bis 30 nanomolar konnten wir in 24 von 31 Knochenmarkproben von bislang unbehandelten, therapiepflichtigen (77%) sowie in 10 von 12 rezidierten/refraktären Patienten (83%) eine signifikante Abtötung der Myelomzellen durch autologe (vom Patienten stammende) T-Zellen beobachten; selbst in Proben von stark vorbehandelten Patienten. In vivo konnte in einem Myelom-Mausmodell in 6 von 9 untersuchten Tieren eine vollständige Tumorregression beobachtet werden. Die Toxizität von EM801 auf andere Zellen der Knochenmarkumgebung war vernachlässigbar. Hinsichtlich der klinischen Einsetzbarkeit ist EM801 nach pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Untersuchungen aufgrund seiner langen Halbwertszeit sowohl für eine intravenöse als auch subkutane Applikation in wöchentlichen Intervallen geeignet.

Zusammengefasst ist BCMA eine exzellente Zielstruktur bei therapiepflichtigen, bislang unbehandelten sowie rezidierten/refraktären Patienten mit Multiplem Myelom. Durch die EM801 vermittelte verstärkte Bindung von Myelomzellen und T-Zellen werden letztere aktiviert, was in einer hohen Aktivität hinsichtlich der Abtötung der Myelomzellen in vitro und in vivo (Mausmodell) resultiert. Aufgrund des eleganten Applikationsschemas (i.v. oder s.c. 1x pro Woche) eignet sich EM801 ideal für eine nicht kreuzresistente Mono-, Kombinations- oder Langzeitbehandlung.

Abstract: 92

Verlauf und Mortalität von Influenza-Infektionen bei Patienten mit maligner Grunderkrankung - finale Analyse der Saison 2015 durch die AGIHO

Teschner D.¹, Hermann B.², Lehnert N.³, Brodhun M.⁴, Hochhaus A.⁴, Boden K.⁵, Kochanek M.⁶, Meckel K.⁴, Mayer K.⁷, Rachow T.⁴, Rieger C.⁸, Schalk E.⁹, Schmeier-Jürchott A.¹, Weber T.¹⁰, Schlattmann P.⁴, von Lilienfeld-Toal M.⁴, AGIHO

¹III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Mainz, Mainz, Germany, ²Universitätsklinikum Jena, Jena, Germany, ³Medizinische Klinik V der Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg, Germany, ⁴Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum, Jena, Germany, ⁵Universitätsklinikum Jena, Institut für Klinische Chemie, Jena, Germany, ⁶Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln, Germany, ⁷Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik III Abteilung für Onkologie, Hämatologie, Immunonkologie und Rheumatologie, Bonn, Germany, ⁸Ludwig-Maximilians-Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München, Germany, ⁹University Hospital Otto-von-Guericke University Magdeburg, Medical Centre, Department of Haematology and Oncology, Magdeburg, Germany, ¹⁰Universitätsklinikum Halle, Klinik für Innere Medizin IV - Hämatologie und Onkologie, Halle, Germany

Man geht davon aus, dass Grippe (Infektion durch die Viren Influenza A oder B) für Krebspatienten eine lebensgefährliche Infektion bedeuten kann. Allerdings gibt es noch recht wenige Untersuchungen dazu, wie Grippeinfektionen bei Krebspatienten verlaufen und welche Probleme sie verursachen.

Wir haben in einer Arbeitsgruppe der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) deutschlandweit in acht verschiedenen Universitätskrankenhäusern die Krebspatienten mit einer Grippeinfektion im Frühjahr 2015 analysiert. Wir konnten 203 Patienten in diese Auswertung einbeziehen, von denen die meisten Blutkrebserkrankungen hatten. Ungefähr die Hälfte (109/203; 54%) hatte zum Zeitpunkt der Infektion eine aktive Krebserkrankung. Influenza A war mit 155/203 (77%) Nachweisen häufiger als Influenza B (46/203, 23%). Die meisten Patienten litten unter den klassischen Symptomen einer Grippe (82/203, 40%), während 55/203 (27%) nur die Symptome einer Erkältung aufwiesen und bei 57/203 (28%) gleich eine Lungenentzündung diagnostiziert wurde. Im Verlauf der Grippeinfektion entwickelten weitere zehn Patienten eine Lungenentzündung. Knapp ein Fünftel der Patienten erlitt eine Superinfektion z.B. durch Bakterien oder Pilze (37/203, 18%) und etwas mehr als ein Zehntel der Patienten musste auf der Intensivstation behandelt werden (26/203, 13%). Insgesamt verstarben 17 Patienten (9%) im Rahmen der Grippeinfektion. Die wichtigsten Risikofaktoren für einen fatalen Verlauf waren das Vorhandensein einer Superinfektion und eine späte Diagnose der Grippeinfektion.

Unsere Analyse ist die erste dieser Art unter deutschen Krebspatienten. Die Ergebnisse können Ärzten helfen, besonders gefährdete Patienten zu erkennen und effektiver zu behandeln.