

CR sind aber in einem deutlich besseren Allgemeinzustand als Patienten mit Rezidiv oder refraktärer Erkrankung, haben eine geringere Tumorlast und seltener zusätzliche Mutationen, betonte Gökbuget. In der offenen einarmigen Studie BLAST erreichten Erwachsene mit ALL in hämatologischer CR und MRD ($\geq 10^{-3}$) mit Blina zu 78 % ein komplettes MRD-Ansprechen [Gökbuget N et al. *Blood*. 2018;131(14):1522-31]. Nach einer Landmark-Analyse resultierte das nach median 53,1 Monaten in einem klaren OS-Vorteil gegenüber denjenigen, die keine MRD-Freiheit erreicht hatten (Median nicht erreicht vs. 12,5 Monate [Gökbuget N et al. *ASH*. 2018;Abstr 554]). Die Prognose war besonders günstig, wenn

eine MRD-Freiheit in erster hämatologischer CR erreicht worden war. Ob bei MRD-Negativität eine Stammzelltransplantation (SCT) angeschlossen werden sollte, ist noch unklar. In der BLAST-Studie wurde so ein geringes krankheitsbedingtes Mortalitätsrisiko (18%) mit einem hohen Mortalitätsrisiko der SCT (35%) erkaufte, während in der Gruppe ohne Transplantation die ALL-bedingte Sterblichkeit mit 50 % hoch war, aber die nicht rezidivabhängige Mortalität mit 8 % deutlich geringer ausfiel. *Friederike Klein*

Bericht vom International Symposium Acute Leukemias XVII vom 24. bis 27. Februar 2019 in München

CiTE sollen Antikörper-Therapie der AML auf die Sprünge helfen

Das zur Therapie der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) erfolgreich entwickelte bispezifische T-Zell-engagierende (BiTE) Antikörperkonstrukt Blinatumomab sollte das Vorbild für ein entsprechendes Konstrukt zur Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML) sein. Doch die AML-Zellen nutzen effektiv Escape-Mechanismen. Dagegen soll ein CiTE-Konstrukt helfen: eine schwache Checkpointblockade wird mit einer effektiven anti-CD33-T-Zell-Engager-Therapie kombiniert.

In vitro und im AML-Mausmodell hat das BiTE-Konstrukt AMG330 mit CD3-Affinität zu T-Zellen und CD33-Affinität zu AML-Zellen eine hohe zytolytische Effektivität gegenüber CD33-positiven AML-Zellen gezeigt, berichtete Marion Subklewe, München. Verantwortlich dafür waren autologe residuale Gedächtnis-T-Zellen, die schon durch geringe Dosierungen von AMG 330 in ihrer Aktivität auf die AML-Zellen gerichtet wurden. Eine internationale Phase-I-Studie untersucht derzeit das BiTE-Konstrukt AMG330 bei rezidivierender/refraktärer AML.

In vitro hatte sich allerdings auch gezeigt, dass im Falle eines Rezidivs eine Veränderung der Gedächtniszell-Populationen stattfindet, wobei Zellen mit geringer Proliferationskapazität zunehmen. Dabei scheint die erhöhte Expression von Checkpoint-

molekülen von Bedeutung zu sein. Während naive AML-Zellen bei Diagnose eine geringe Expression von PD-L1 („programmed cell death-ligand 1“) aufwiesen, stieg diese bei Zugabe von AMG330 zytokingetrieben an – mit der Folge einer geringen endogenen T-Zell-Antwort. Eine PD-L1-Blockade führte wieder zur AMG 330-vermittelten Lyse primärer AML-Zellen. Die Kombination von antileukämischen Wirkstoffen mit Checkpointinhibitoren kann allerdings für Patienten eine erhebliche Toxizität zur Folge haben. Deshalb wurde in dem bifunktionalen checkpointinhibierenden T-Zell-Engager (CiTE)-Konstrukt eine lokal beschränkte Immuncheckpointblockade mit der CD33/CD3-Spezifität kombiniert. In vitro ließ sich damit eine ausreichende PD-L1-Blockade erreichen, die T-Zellen wurden wie gewünscht aktiviert und lysierten PD-L1-positive AML-Zellen. In der Maus zeigte sich eine Eradikation einer Leukämie, ohne dass es zu immunabhängigen schweren Nebenwirkungen kam.

Verschiedene CiTEs – auch mit anderen Antigen-Zielstrukturen – werden derzeit entwickelt. Subklewe glaubt, dass solche Konstrukte nicht nur in Konkurrenz stehen zu CAR(„chimären antigen receptor“)-T-Zellen, sondern auch kombiniert damit Sinn machen könnten. *Friederike Klein*

Bericht vom International Symposium Acute Leukemias XVII vom 24. bis 27. Februar 2019 in München

Unterschätztes Risiko: Übergewicht

Body-Mass-Index für ALL-Therapieergebnis relevant

Kinder sind keine kleinen Erwachsene, ältere Adoleszente und junge Erwachsene (AYA) auch nicht. Retrospektive Studien haben gezeigt, dass AYA mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) mit pädiatrischen ALL-Therapieprogrammen bessere Überlebensraten erreichen als mit Therapiestrategien für Erwachsene. Die Studie CALGB 10403 prüfte deshalb prospektiv die Therapie der ALL von AYA durch nicht pädiatrische Teams [Stock W et al. *Blood* 2019. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-881961>], aber mit dem in der pädiatrischen Studie AALL0232 angewendeten intensiven Therapieschema [Larsen EC et al. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2380-8].

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 64 Monaten hatten 89 % der Patienten ein komplettes Ansprechen (CR) erreicht, 3 % waren in der Induktion verstorben. Die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate (OS) betrug 73 %, die Rate des krankheitsfreien Überlebens (DFS) lag bei 66 % mit einem medianen DFS von 82 Monaten. Gegenüber historischen Kontrollen seien das sehr günstige Ergebnisse, meinte Richard A. Larson aus Chicago, IL/USA.

Die Subgruppenanalyse brachte dabei einen Risikofaktor zutage, der für die Wissenschaftler in diesem Ausmaß überraschend war: Das Rezidivrisiko war bei einem Body-Mass-Index (BMI) über 30 kg/m² um 80 % erhöht. Fast ein Drittel der Patienten (31,9%) fielen in diese Kategorie. 22 der 295 Patienten wiesen sogar einen BMI von über 40 kg/m² auf. Die 3-Jahres-OS-Rate lag bei einem BMI von unter 30 kg/m² bei 78,8%, bei einem BMI von 30–40 kg/m² bei 64,3% und bei einem BMI von über 40 kg/m² nur bei 45,5%. Über die Gründe für das reduzierte Überleben bei Übergewicht und Adipositas wird noch spekuliert. Es gibt Evidenz, dass Adipozyten bei der Resistenzentstehung eine Rolle spielen. Möglicherweise kommt es im Gefolge der Adipositas auch zu einer nicht optimalen Chemotherapie-Exposition oder die Adipositas verändert auch die Krankheitsbiologie. *Friederike Klein*

Bericht vom International Symposium Acute Leukemias XVII, 24. bis 27. Februar 2019 in München