

## Anti-BCMA-CAR-T-Zell-Therapie beim multiplen Myelom

In einer Phase-I-Studie an Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem multiplen Myelom (MM) sprach die Mehrheit der Behandelten auf eine neue CAR-T-Zell-Therapie, die sich gegen BCMA-Proteine richtet, an. Allerdings wurden eine Reihe hämatologischer Nebenwirkungen beobachtet.

**D**as multiple Myelom (MM) ist eine derzeit nicht heilbare Plasmazell-neoplasie. Für einige hämatologische Malignome stellt die CAR („chimeric antigen receptor“)-T-Zell-Therapie eine neue Behandlungsoption dar.

Ein potentiell Target beim MM sind BCMA („B-cell maturation antigen“)-Proteine, welche der Superfamilie der Tumornekrosefaktor-Rezeptoren angehören und vorwiegend von malignen und normalen Plasmazellen und einigen reifen B-Zellen exprimiert werden.

In einer Sicherheitsstudie von Noopur Raje vom Massachusetts General Hospital Cancer Center in Boston, MA/USA, und Kollegen, wurde die CAR-T-Zell-Therapie mit Idecaptagene Cicleucel („bb2121“) an 33 Myelom-Patienten getestet, die zuvor bereits  $\geq 3$  Vortherapien erhalten hatten inklusive Proteasom-inhibitoren und einer immunmodulatorischen Substanz, oder auf beide Substanzklassen refraktär waren.

Nach einer Lymphodepletion mit Fludarabin und Cyclophosphamid erhielten die Patienten eine Infusion mit „bb2121“. Bei der Mehrheit der Behandelten traten hämatologische Toxizitäten auf, die häufig schwer ausfielen (Grad 3/4), darunter Neutropenie (85%), Leukopenie (58%), Anämie und Thrombozytopenie (je 45%). Bei den meisten Patienten erholten sich die Neutrophilen-Zahlen innerhalb von einem Monat. Bei drei Viertel (76%) der Patienten kam es zu einem Zytokinfreisetzungssyndrom (in 70% der Fälle Grad

1/2). Bei 42% wurden neurologische Toxizitäten berichtet. Nicht hämatologische Nebenwirkungen waren jedoch insgesamt seltener und oft weniger ausgeprägt.

28 Patienten zeigten ein Therapieansprechen (85%), fast die Hälfte ein komplettes Ansprechen (45%). Von letzteren 15 Patienten entwickelten 6 (40%) ein Rezidiv. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 11,8 Monaten. Die CAR-T-Zellen waren bis zu 1 Jahr nach der Infusion nachweisbar.

**Fazit:** In dieser ersten Phase-I-Studie zeigte „bb2121“ eine hohe Antitumor-Aktivität, bei der Mehrheit der Patienten kam es zu einem Therapieansprechen. Die Behandlung ging mit hohen Raten hämatologischer Nebenwirkungen einher.

*Sophie Christoph*

Raje N et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. **N Engl J Med.** 2019;380(18):1726-37

## AML: Wie behandle ich denn nun ...

Die Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) ist chancenreicher aber auch komplexer geworden. In seiner „How-I-Treat-Serie“ lässt das Fachmagazin Blood deshalb zwei Hämatologen diffizile Fälle vorstellen.

**D**ie Möglichkeiten zur Behandlung der AML haben sich stark geweitet. So sind mehrere zielgerichtete Therapien verfügbar: Venetoclax mit dem Apoptose-regulator Bcl-2 als Target, Midostaurin sowie Gilteritinib, die sich gegen die Tyrosinkinase FLT3 richten, und Ivosidenib sowie Enasidenib gegen die mutierten Isocitratdehydrogenasen IDH1 und IDH2. Zudem wurde das gegen CD33-gerichtete Immunkonjugat Gemtuzumab-Ozogomycin zugelassen, liposomale Formulierungen älterer Krebsmedikamente wie Daunorubicin und Cytarabin sowie Glasdegib sind ebenfalls verfügbar.

Die AML ist genetisch heterogen und entkommt Medikamenten relativ leicht durch Mutationen. Der Zugang zu mehr Therapien mit neuen Wirkmechanismen

und distinkten Nebenwirkungsprofilen birgt aber auch neue Herausforderungen:

1. Die rechtzeitige Identifikation von angreifbaren Mutationen, nicht nur zum Zeitpunkt der Diagnose, sondern auch bei Auftreten eines Rezidivs.
2. Die Entscheidung, welches Medikament genutzt werden sollte, wenn verschiedene therapeutische Optionen verfügbar sind.
3. Eine höhere Sensibilisierung für das Nebenwirkungsmanagement, die mit diesen neuen Agenzien verbunden sind.

Um die neuen Herausforderungen aufzuzeigen, haben Ärzte vom MD Anderson Cancer Center in Texas und dem Australian Centre for Blood Diseases in Melbourne im Rahmen der „How-I-Treat-Serie“ 3 Fälle diskutiert. Im ersten Fall

geht es um eine 75-jährige Patientin mit bisher unbehandelter AML und die Frage, ob sie eine intensive Chemotherapie inklusive Venetoclax erhalten soll. Im zweiten Fall hat ein junger Mann eine rezidierte AML mit FLT3-ITD-Mutation. Soll er eine Salvage-Chemotherapie erhalten oder Gilteritinib? Und schließlich zeigen die Kollegen, wie sie bei einer 78-jährigen Frau eine rezidierte AML mit IDH1-Mutation behandeln – ob mit Chemotherapie oder Ivosidenib-Salvage-Therapie. Mit den detailliert beschriebenen Fall- und Therapieentscheidungen wollen die Hämatologen Praktiker unterstützen.

**Fazit:** Bei der Behandlung der AML geht es nicht mehr um die einfache binäre Frage zwischen „kurativer, intensiver“ Therapie und „palliativer, niedrigintensiver“ Behandlung. Die erhöhte Diversität therapeutischer Optionen verlangt einen differenzierten Ansatz. *Christian Behrend*

DiNardo CD und Wie AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. **Blood.** 2020;135(2):85-96