

special

memo

magazine of european medical oncology

August 2023

Tagungsbericht IHEM 2023

MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMIEN: FORTSCHRITTE IN WISSENSCHAFT UND KLINISCHER PRAXIS

Bericht vom 16th International Hematology Expert Meeting (IHEM)
Málaga, 11.-13. Mai, 2023

IMPRESSUM/PUBLISHER

Media owner and publisher: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria, Tel.: +43(0)1/330 24 15-0, Fax: +43(0)1/330 24 26, Internet: www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at. **Copyright:** © 2023 Springer-Verlag GmbH Austria. Springer Medizin is a Part of Springer Nature. **Managing Directors:** Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber. **Corporate Publishing:** Claudia Aigner. **Layout:** Alexander Svec. **Published in:** Vienna. **Produced in:** Fulda. **Printer:** Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Germany; The editors of "memo, magazine of european medical oncology" assume no responsibility for this supplement.

Reference to any specific commercial product or service does not imply endorsement or recommendation by the Publisher. All articles are protected from any commercial influence.

Kindly supported by AOP Orphan Pharmaceuticals.

Inhaltsverzeichnis

- 3 Pathogenese myeloproliferativer Neoplasien (MPN)
- 4 Behandlungsoptionen bei Essentieller Thrombozythämie und Polycythaemia Vera
- 6 Herausforderungen in der Therapie der Polycythaemia Vera
- 11 Weiterentwicklung des MPN-Managements – die Perspektive des Patienten
- 12 Ausgewählte Themen zu myeloischen Malignitäten



© Narcis Parfenti / stock.adobe.com

Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Das 16. Internationale Hämatologie-Expertentreffen (IHEM), das von der CEMPO als Hybridtreffen vom 11. bis 13. Mai 2023 in Malaga, Spanien, organisiert wurde, zog über 500 Teilnehmer aus 20 Ländern an, die die Gelegenheit hatten, viele anregende Vorträge zu neuesten Updates und neuen Perspektiven bei der Behandlung myeloproliferativer Neoplasien (MPN) zu hören.

Patienten, die von MPN betroffen sind, sind mit langwierigen, chronischen, sich langsam verschlechternden Erkrankungen konfrontiert, die wirksame und sichere, lebenslange Thera-

piekonzepte bei gleichzeitig guter Lebensqualität erfordern. Die Einführung von pegylierten Interferonen zur MPN-Behandlung war ein großer Fortschritt hinsichtlich der Verträglichkeit im Vergleich zu nicht pegylierten Interferonen. Heute gewinnen diese Wirkstoffe aufgrund eines weiterentwickelten Verständnisses ihres krankheitsmodifizierenden Potentials kontinuierlich an Bedeutung.

Dieser Bericht fasst die auf dem IHEM 2023 gehaltenen Vorträge zusammen, die sich auf die Pathogenese, Behandlungsmöglichkeiten und herausfordernden klinischen Fälle von MPN sowie auf die Patientenperspektive konzentrieren.

Heinz Gisslinger, MD
Vorsitzender des wissenschaftlichen Ausschusses
Vorsitzender von der CEMPO



© CEMPO

Pathogenese myeloproliferativer Neoplasien (MPN)

Klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potential (CHIP)

(Prof. Radek Skoda, Universität Basel, Schweiz)

Bei der CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential) liegen im Blut oder Knochenmark somatische Mutationen von Genen vor, die mit myeloischen Malignitäten assoziiert sind, ohne dass es Hinweise auf eine hämatologische Malignität gäbe [1]. Das *JAK2*-Gen ist eines der am häufigsten mutierten Gene bei CHIP, mit der V617F-Mutation als Treiber der meisten MPN. In der Allgemeinpopulation ist die Prävalenz von *JAK2*-V617F (meist mit einer Allelfrequenz unter 1%) etwa 30-fach höher als die Prävalenz einer diagnostizierten *JAK2*-V617F-positiven MPN [2].

Die *JAK2*-V617F-Mutation wird oft mehrere Dekaden vor Diagnose einer MPN erworben [3,4], und CHIP wird 5-15 Jahre vor der MPN nachweisbar [5]. Das initiale Ereignis ist der Erwerb von *JAK2*-V617F in einer einzelnen hämatopoetischen Stammzelle (HSC) (**Abb. 1**). Mutierte HSCs können in kleiner Zahl im Knochenmark überdauern und müssen erst eine begrenzte Expansion zeigen, bevor sie als CHIP detektierbar werden. D0er mutierte Klon muss dann weiter expandieren, um schließlich aktiv zur Hämatopoese bei einer MPN beizutragen. Faktoren, die für den Übergang von CHIP zu MPN verantwortlich sind, könnten eine genetische Prädisposition, metabolische Reprogrammierung, weitere somatische Mutationen sowie Entzündung und Immunität beinhalten.

In einem Maus-Modell der MPN [6] wurde gezeigt, dass IL-1 β eine effiziente Auslösung der Erkrankung durch *JAK2*-V617F sowie die Progression zur Myelofibrose (MF) fördert [7, 8]. Behandlung mit Anti-IL-1 β -Antikörpern reduzierte die MPN-Initiation und auch das Fortschreiten zur MF [7,8].

Die Behandlung mit pegyliertem Interferon (IFN)- α reduziert die Erkrankung in *JAK2*-V617F-mutierten MPN-Mäusen [9]. IFN- α könnte dabei wirken, indem es die mutierten HSCs durch beschleunigten Eintritt in den Zellzyklus und damit einhergehende DNA-Schädigung erschöpft.

Verlust von *Dnmt3a* (dem bei CHIP am häufigsten betroffenen Gen) schützt V617F-positive HSCs vor der Erschöpfung und verstärkt ihre Selbsterneuerung, so dass MPN-Mäuse und HSCs von Patienten resistent gegen eine IFN- α -Behandlung werden [10]. Diese Resistenz kann teilweise überwunden werden, wenn *JAK2*-V617F/*Dnmt3a*^{-/-} Mäuse mit einer Kombination aus IFN- α und Azacitidin behandelt werden. Diese Kombination führt zur Elimination der *JAK2*-V617F einzelmutierten Langzeit-HSCs und ist daher ein vielversprechender Ansatz zur Behandlung von MPN-Patienten, die nur die *JAK2*-V617F-Mutation tragen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen, CHIP und Entzündung

(Prof. Christoph J. Binder, Medizinische Universität Wien, Österreich)

Die Inflammation liefert einen wesentlichen Beitrag zum kardiovaskulären Risiko [12]. Nachdem CHIP mit erhöhter entzündlicher Response verbunden ist, ist diese auch ein Risikofaktor verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen (CVD) und Manifestationen, einschließlich Atherosklerose, Thrombose, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz [13]. Experimentelle Daten aus Mausmodellen zeigen robuste Effekte der wichtigsten CHIP-assoziierten Mutationen auf die Atherosklerose und die Funktion des Myokards.

An den zugrunde liegenden Mechanismen sind an erster Stelle IL-1 β und die

NETose beteiligt. In Mausmodellen wird die Atherosklerose beschleunigt durch hämatopoetische TET2-Defizienz (via erhöhter IL-1 β Produktion [14]), und durch *JAK2*-V617F-Mutation (via erhöhter Signalaktivierung durch IL-1 β und gestörte Efferocytose [15,16]). Bei Patienten mit TET2-mutierter CHIP zeigte sich eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Neutralisation von IL-1 β mit Canakinumab [17]. Des Weiteren vermindert eine genetische Defizienz im IL-6-Signalweg (der IL-1 β nachgeschaltet ist) das kardiovaskuläre Risiko in Individuen mit CHIP [18]. Zusammengefasst etablieren Daten von Mäusen und aus interventionellen und genetischen Studien bei Patienten eine Rolle der Entzündung als Bindeglied zwischen CHIP und CVD [19].

Oxidationsspezifische Epitope (OSE) finden sich auf oxidiertem LDL, sterbenden Zellen und Mikrovessikeln. Sie sind wichtige Vermittler der Inflammation bei CVD und sind IL-1 β und der NETose vorgeschaltet [20]. Natürliche IgM-Antikörper mit Spezifität für OSE sind invers mit dem CVD-Risiko assoziiert und haben bei CVD verschiedene protektive Funktionen [21]. Die Stimulation der Bildung dieser Antikörper könnte möglicherweise eine pharmakologische Intervention darstellen, um die negativen Effekte der CHIP zu reduzieren; dies wäre eine Alternative zum Targeting der beteiligten Zytokine (insbesondere IL-1 β), was mit erhöhtem Infektionsrisiko verbunden ist. ■

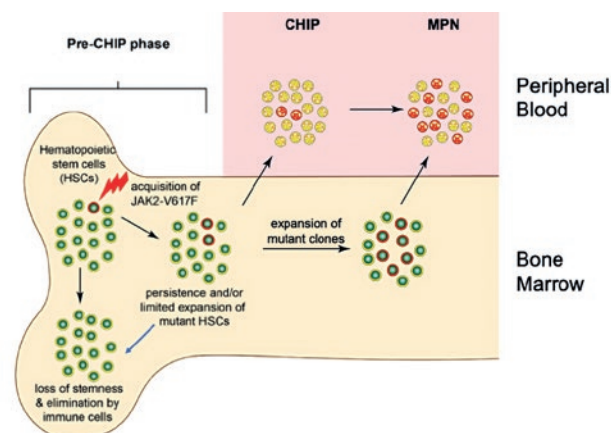


Abb. 1: Klonale Entwicklung einer myeloproliferativen Neoplasie (adaptiert nach Ref.11)

LITERATUR

1 Jaiswal S, Ebert BL. *Science* 2019; 366: eaan4673
 2 Cordua S, et al. *Blood* 2019; 134: 469-79
 3 Van Egeren D, et al. *Cell Stem Cell* 2021; 28: 514-23
 4 Williams N, et al. *Nature* 2022; 602: 162-8
 5 McKerrell T, et al. *Blood Adv* 2017; 1: 968-71
 6 Lundberg P, et al. *J Exp Med* 2014; 211: 2213-30
 7 Rai S, et al. *bioRxiv* 2023; doi: 10.1101/2023.05.21.541610
 8 Rai S, et al. *Nat Commun* 2022; 13: 5346

9 Rao TN, et al. *Blood* 2021; 137: 2139-51
 10 Stetka J, et al., eingereicht
 11 Luque Paz D, et al. *Blood* 2023; 141: 1909-21
 12 Gisterà A, Hansson GK. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13: 368-80
 13 Tall AR, Fuster JJ. *Nat Cardiovasc Res* 2022; 1: 116-24
 14 Jaiswal S, et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 111-21
 15 Wang W, et al. *Circ Res.* 2018;123: e35-47

16 Fidler TP, et al. *Nature* 2021; 592: 296-301
 17 Svensson EC, et al. *JAMA Cardiol* 2022; 7: 521-8
 18 Bick AG, et al. *Circulation* 2020; 141:124-31
 19 Natarajan P. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2023; 43:3-14
 20 Binder CJ, et al. *Nat Rev Immunol* 2016; 16:485-97
 21 Deroissart J, Binder CJ. *Nat Rev Cardiol.* 2023; doi: 10.1038/s41569-023-00888-w

Behandlungsoptionen bei Essentieller Thrombozythämie (ET) und Polycythaemia Vera (PV)

Was ist in 2023 verfügbar?

(Prof. Heinz Gisslinger, Medizinische Universität Wien, Österreich)

Die Behandlungsziele bei ET und PV umfassen die Reduktion des Thrombose- und Blutungsrisikos, die Minderung der Symptome, und das Aufhalten der Krankheitsprogression. Das Erreichen einer kompletten hämatologischen Remission (CHR) mit den verfügbaren Therapien bleibt ein herausforderndes Ziel. Zu bedenken ist allerdings, dass eine retrospektive Studie keine statistisch signifikante Evidenz dafür liefern konnte, dass die CHR mit einem reduzierten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist [1].

Bei ET-Hochrisikopatienten ist die zytoreduktive Therapie mit Hydroxycarbonyl (HU) der Standard; HU vermag das Auftreten thromboembolischer Ereignisse (meist jenen vom mittleren Schweregrad) zu vermindern [2]. Der Nachteil der Therapie mit HU ist eine erhöhte Inzidenz von leukämischer Transformation und von Zweitmalignomen [3].

Anagrelid (ANA) ist nicht schlechter als HU, vorausgesetzt eine exakte Diagnose der ET nach den WHO-Kriterien mit Abgrenzung von der präfibrotischen primären Myelofibrose (präPMF) wurde durchgeführt [4]. Auch bei Niedrigrisiko-ET könnte ANA von Vorteil sein, indem es die Thrombozytenzahl effizient senkt [5]. Jedoch scheint ANA nicht fähig zu sein, eine Progression zur Knochenmarkfibrose aufzuhalten [6]. Bei jungen Patienten, die mit ANA behandelt wurden,

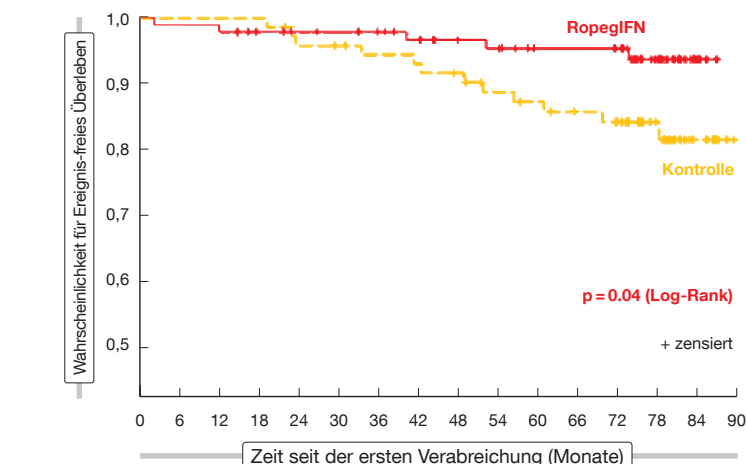


Abb. 2: Ereignisfreies Überleben der Patienten in PROUD-PV/CONTINUATION-PV [13]

wurde die höchste CHR ohne Krankheitsprogression bei JAK2-mutierter ET beobachtet [7].

Basierend auf verfügbaren Studiendaten könnte auch IFN- α eine Option bei ET sein [8]. Eine noch laufende Phase-III-Studie von Ropeginterferon alfa-2b (RopegIFN) vs. ANA sollte die Position von IFN- α in der ET-Therapie klären [9]. Leitlinien empfehlen bei Hochrisiko-ET die Verwendung von HU, ANA oder IFN- α im Rahmen einer Individualentscheidung [10, 11]. ANA könnte hier jedoch der Vorzug gegeben werden (vielleicht zukünftig neben IFN- α).

Bei der PV erwies sich RopegIFN in den Studien PROUD-PV/CONTINUATION-PV gegenüber HU als überlegen hinsichtlich CHR und JAK2-V617F-Allellast [12]. Die in CHR verbrachte Zeit war mit RopegIFN gegenüber der Standard-

therapie verdoppelt und der Bedarf an Phlebotomien war reduziert. Insgesamt führte dies zu verlängertem ereignisfreien Überleben (Abb. 2) und weist auf einen krankheitsmodifizierenden Effekt von RopegIFN hin [13]. In der DALIAH-Studie wurden mit IFN- α abweichende Outcomes berichtet, doch könnten die Ergebnisse durch die hohen Abbruchraten in dieser Studie verzerrt sein [14].

Eine Behandlung mit Ruxolitinib (RUX) bei PV-Patienten mit Resistenz bzw. Intoleranz gegen HU könnte die Inzidenz arterieller Thrombosen reduzieren [15]. Erfahrungsgemäß kann die Kombination von RUX mit IFN die Zeit bis zur CHR verringern, das molekulare Ansprechen verbessern und IFN-Resistenz vermeiden; prospektive Studien sind jedoch notwendig, um diese Kombinationstherapie bei der PV zu etablieren.

Zukünftige Perspektiven bei PV und ET

(Prof. Rajko Kušec, Universität Zagreb, Kroatien)

Hinsichtlich Diagnose und Prognose der MPN sind in (naher) Zukunft neue Biomarker, die Definition neuer Indikatoren für Risiko und Prognose (z. B. für die therapeutische Wirksamkeit, Fibrose, Transformation zur Leukämie), und eine weitere Verfeinerung des Erkennens von Subentitäten zu erwarten. Künstliche Intelligenz (KI) und maschinelles Lernen (ML) wird zunehmend angewendet werden für Diagnose, Prognose und die Erklärung der komplexen Genomik der MPN.

Die automatisierte Analyse der Fibrose hat sich bereits als Verbesserung in der Bewertung und Klassifikation von MPN-Patienten erwiesen [16]. ML-Algorithmen können bei der PV verwendet werden, um Versagen oder Resistenz bei einer HU-Therapie [17], sowie die Progression zur Myelofibrose vorherzusagen

[18]. Jedoch sollte man sich auf KI und ML nicht ausschließlich verlassen, sondern sie als Werkzeug zur Unterstützung des Arztes bei der Diagnose begreifen.

Hinsichtlich neuer Therapien befinden sich mehrere neue Wirkstoffe in klinischen Studien bei der PV. Einige Beispiele:

- Der Hepcidin-Agonist Rusfertid inhibiert Ferroportin und vermindert bei der PV die Erythropoese durch Eisenentzug. In einer Phase-II-Studie wurde Rusfertid als Zusatz zur Phlebotomie evaluiert; es zeigte eine nachhaltige Kontrolle des Hämatokrits unter 45% und eliminierte den Bedarf für Phlebotomie bei 84% der Patienten, und dies bei guter Verträglichkeit [19]. Eine Phase-III-Studie rekrutiert derzeit Patienten.
- Die Inhibition von TMPRSS6 (Matriltase-2) erhöht die Expression von Hepcidin-mRNA. Der TMPRSS6-Inhibitor Sapablursen (ein Antisense-Oligonukleotid zur s.c.-Injektion) erhöhte die Serumspiegel von Hepcidin

in einer Phase-I-Studie [20] und tritt jetzt in eine erste Wirksamkeitsstudie (NCT05143957) bei PV-Patienten ein.

In der Zukunft sind Kombinationen von Hepcidin-Agonisten oder Enhancern mit etablierten zytoreduktiven Therapien (z.B. RopegIFN) zu erwarten.

Die Expression der Demethylase LSD1 ist bei Krebserkrankungen erhöht, so auch bei ET. LSD1 inhibiert die p53-Methylierung, was die zelluläre Apoptose aufhebt. Der orale LSD1-Inhibitor Bomedemstat stellt die Tumor-suppressiven Effekte von p53 wieder her. Bomedemstat wird in einer laufenden Phase-II-Studie bei ET-Patienten, die auf wenigstens eine Vortherapie nicht ansprechen, untersucht [21]. Die Studie erreichte bereits ihren primären Endpunkt der Thrombozytenzahlreduktion und zeigte einer Verbesserung der Symptome bei generell guter Verträglichkeit. Somit scheint Bomedemstat vielversprechend als Zweitlinientherapie bei ET. ■

LITERATUR

1 Carpenter L, et al. *EJHaem* 2022; 3: 785-93
 2 Cortelazzo S, et al. *N Engl J Med* 1995; 332: 1132-6
 3 Birgegård G, et al. *Leuk Res* 2018; 74:105-9
 4 Gisslinger H, et al. *Blood* 2013; 121: 1720-8
 5 Gisslinger H, et al. *ASH* 2016, abstract 476
 6 Hultdin M, et al. *Med Oncol* 2007; 24: 63-70
 7 Bieniaszewska M, et al. *Leuk Res* 2022; 123: 106962
 8 How J, Hobbs G. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 20: 1063-8

9 Verstovsek S, et al. *Future Oncol* 2022; 18: 2999-3009
 10 Onkopedia Leitlinien ET; www.onkopedia.com
 11 Buxhofer-Ausch V, et al. *Wien Klin Wochenschr* 2021; 133:52-61
 12 Gisslinger H, et al. *Blood* 2020; 136 (Suppl. 1): 33
 13 Gisslinger H et al., *EHA* 2022, abstract S196
 14 Knudsen TA et al., *EHA* 2018, abstract S131
 15 Alvarez-Larrán A, et al. *Cancer* 2022; 128: 2441-8

16 Ryou H, et al. *Leukemia* 2023; 37: 348-582
 17 Verstovsek S, et al. *HemaSphere* 2020; 4: 517-8
 18 Srisuwananukorn A, et al. *Blood* 2021;138 (Suppl. 1): 2583
 19 Pemmaraju N, et al. *Blood* 2022; 140 (Suppl. 1): 6835-7
 20 Ganz T, et al. *Adv Ther* 2023; 40: 1317-33
 21 Palandri F, et al. *EHA Congress* 2022; poster 1033

Herausforderungen in der Therapie der Polycythaemia Vera

PV mit hohem und niedrigem Risiko

(Prof. Tiziano Barbui, FROM Forschungsstiftung, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italien)

Passwort: IHEM23



Leitlinien empfehlen Phlebotomie und Aspirin (ASS) als Erstlinientherapie bei PV-Patienten mit niedrigem Risiko. Jedoch kann die Phlebotomie den Hämatokritwert (HCT) überhaupt nur bei 20-30% der Patienten im Zielbereich halten [1]. Phlebotomien können negative Effekte auf die Lebensqualität haben, und mit der Phlebotomie allein bleiben die Thrombooseraten erhöht [2]. Auch gibt es Evidenz dafür, dass die vaskulären Komplikationen der PV und die Progression zur Myelofibrose durch zytoreduktive Therapie vermindert werden können.

In einer randomisierten Phase-II-Studie wurden PV-Patienten mit niedrigem Risiko für 12 Monate mit Phlebotomie und ASA entweder alleine oder mit zusätzlichem RopegIFN in niedriger Dosierung (100 µg q2w) behandelt [3]. Die Kombination mit RopegIFN war sicher, gut verträglich und wirksamer bzgl. der Erreichung des HCT-Ziels als ein striktes Regime mit alleiniger Phlebotomie. Diese Vorteile blieben auch in einer 24-monatigen Verlängerungsphase erhalten (**Abb. 3**) [4]. Des Weiteren hatte RopegIFN einen signifikanten Effekt auf Surrogatmarker der Thrombose und auf die Lebensqualität; es reduzierte auch die JAK2-V617F-Allellast. Folglich legt diese Studie signifikante Vorteile für RopegIFN gegenüber konventioneller Behandlung nahe, die geeignet sind, den natürlichen Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit Niedrigrisiko-PV aufzuhalten.

Vor kurzem wurden auch die Langzeitergebnisse der PROUD-PV/CONTINUATION-PV-Studien von RopegIFN vs. HU berichtet [5]; es zeigte sich Nutzen und Sicherheit der RopegIFN-Therapie bei Patienten mit hohem als auch niedrigem Risiko. Niedrigrisiko-Patienten hatten höhere hämatologische und moleku-

PATIENTENFÄLLE: PV MIT HOHEM UND NIEDRIGEM RISIKO

Priv. Doz. Veronika Buxhofer-Ausch, Ordensklinikum Linz, Österreich

Hochrisiko PV, Fall 1 – Polyglobulie und Splenomegalie waren bei einem männlichen Patienten schon seit einiger Zeit bekannt, ohne dass weitere Untersuchungen veranlasst wurden. In 1/2020 stellte sich der 44-Jährige an unserer Klinik mit Portalvenenthrombose vor und wurde mit PV diagnostiziert. Eine Therapie mit oraler Antikoagulation, Phlebotomie und IFN-α wurde eingeleitet. Nach mehr als einem Jahr (6/2021) war die PV gut kontrolliert, doch hämorrhagische Komplikationen während der Implantation eines TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) führten schließlich zur Notwendigkeit einer akuten Lebertransplantation. Die Therapie musste nun von IFN-α auf Ruxolitinib gewechselt werden; der Patient ist jetzt (4/2023) in guter Verfassung.

Hochrisiko PV, Fall 2 – Thrombo- und Leukozytose waren bei einem männlichen Patienten seit 20 Jahren bekannt, und trotz fehlender kardiovaskulärer Risikofaktoren hatte er im Alter von 31 Jahren zwei Myokardinfarkte erlitten. Doch weitere hämatologische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. Der nun 48-Jährige stellte sich an unserer Klinik vor und es wurde die Diagnose PV gestellt; eine Behandlung mit Phlebotomie und IFN-α wurde begonnen. Er ist nun in gutem Zustand, aber wird sich wegen einem großen linksventrikulären Aneurysma der prophylaktischen Implantation eines ICD (Implantable Cardioverter Defibrillator) unterziehen.

Diese Fälle zeigen, dass MPN bei jungen Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren schwere thromboembolische Komplikationen hervorrufen kann. Daher ist eine eingehende Abklärung von Abnormalitäten der Blutzellzahlen unbedingt erforderlich. Eine frühe zytoreduktive Behandlung hat das Potential schwere Komplikationen bei Patienten zu verhindern, deren Erkrankung ansonsten als „low-risk“ eingestuft werden.

Niedrigrisiko PV, Fall 1 – Eine Patientin mit ausgeprägter Thrombozytose und häufigen Kopfschmerzen, doch bislang ohne thromboembolische Ereignisse erhielt die Diagnose PV in 4/2014 im Alter von 48 Jahren. Sie lehnte eine zytoreduktive Therapie ab und wurde mit Phlebotomie/ASS behandelt. Über die folgenden ca. fünf Jahre unter dieser Therapie stieg die Plättchenzahl langsam an, die Kopfschmerzen wurden schlimmer und sie litt unter Eisenmangel und erworbenem Von-Willebrand-Syndrom (AvWS). Sie stimmte dann in 3/2020 einem Wechsel auf RopegIFN zu. Nach anfänglichen Nebeneffekten (Verschlechterung des Juckreizes) führte die Therapie zu sehr schneller Besserung (Reduktion der Thrombo- und Leukozyten binnen 1-4 Monaten, HCT im Zielbereich, keine Phlebotomie nötig, Eisenwerte normalisiert, Verschwinden von Migräne und AvWS, gutes molekulares Ansprechen) und zu insgesamt besserer Lebensqualität (QoL).

Niedrigrisiko PV, Fall 2 – Ein männlicher 50-jähriger Patient stellte sich in 12/2020 mit verdächtigen Blutzellzahlen vor und wurde mit PV diagnostiziert. In Abwesenheit thromboembolischer Ereignisse, wurde seine Erkrankung als „low-risk“ bewertet, doch fragte er spezifisch nach einer zytoreduktiven Therapie zusätzlich zu Phlebotomie/ASS. Er erhielt RopegIFN, auf das er gut ansprach (Normalisierung der weißen Blutzellen und Plättchen, Phlebotomie-frei nach 11 Monaten, Verschwinden eines AvWS, Abnahme der JAK2-V617F Allellast). Nebenwirkungen wie anfängliche Grippe-ähnliche Symptome, Gelenkschmerzen und verstärkter Juckreiz waren handhabbar und verschwanden mit der Zeit. Erst sehr kürzlich (4/2023) trat Alopecia areata auf, die mit topischen Kortikosteroiden kontrollierbar zu sein scheint. Heute ist er in insgesamt guter Verfassung mit guter QoL.

Niedrigrisiko PV, Fall 3 – Eine Patientin stellte sich im Alter von 50 Jahren mit Schmerzen im Brustkorb in der kardiologischen Abteilung vor, doch eine Koronarangiographie ergab einen normalen Befund. Wegen einer Thrombo- und Leukozytose wurden weitere hämatologische Untersuchungen durchgeführt, und in Abwesenheit von thromboembolischen Ereignissen und von Polyglobulie wurde sie mit früher „low-risk“ PV diagnostiziert. Sie fragte aber nach zytoreduktiver Therapie und erhielt RopegIFN zusätzlich zu Phlebotomie/ASS. Thrombo- und Leukozytenzahlen normalisierten sich schnell binnen 2-3 Monaten, und mikrozirkulatorische Symptome (Migräne) verschwanden; anfängliche Nebeneffekte waren transient. Sie ist jetzt in guter Verfassung und zeigt auch gutes molekulares Ansprechen.

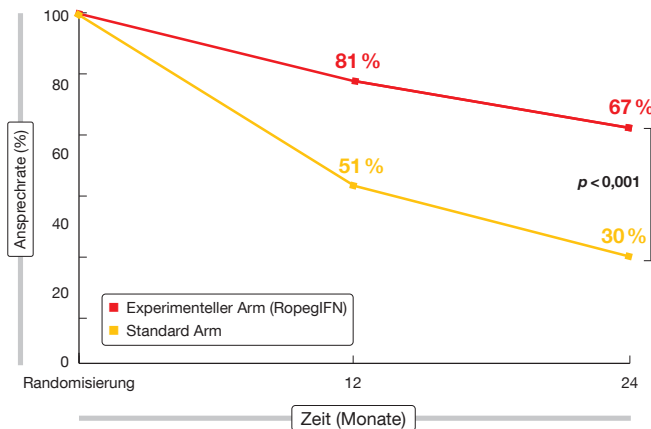


Abb 3: „Low PV“-Studie: Therapieansprechen (ITT-Population) [4]

lare Ansprechraten und verblieben häufiger in der Langzeitbehandlung.

Diese Studiendaten liefern weitere Evidenz für einen frühen Behandlungsstart bei der PV, wie kürzlich auch in den ergänzten ELN-Leitlinien dargelegt [6]. Insgesamt begünstigen die verfügbaren Daten die Verschreibung von RopegIFN für alle PV-Patienten unabhängig vom Risiko.

Thrombose der Splanchnikusvene (SVT) und MPN

(Prof. Jean-Jacques Kiladjian, Université Paris Cité, Frankreich)

MPN sind die häufigste Ursache für eine primäre SVT. In einer untersuchten Ko-

horte von SVT-Patienten hatten 62 % eine MPN, wie durch das Vorliegen der *JAK2-V617F*-Mutation angezeigt [7]. Wichtig ist, dass diese Patienten zusätzlich zur MPN auch weitere prothrombotische Risikofaktoren trugen.

Ein Algorithmus für die Diagnose von MPN bei SVT-Patienten wurde vor kurzem vorgeschlagen [8]. Das Screening für die *JAK2-V617F*-Mutation (die bei 80 % der MPN-Patienten mit SVT vorliegt) sollte der Ausgangspunkt für die diagnostische Aufarbeitung sein; *CALR*-Mutationen werden nur in ca. 4 % der Fälle gefunden [9, 10]. Knochenmarksbiopsien sollten durchgeführt werden, doch ist dies wegen der Antikoagulation nicht immer möglich.

Die Suche nach einer weiteren Mutation mittels gezieltem Next-Generation Sequencing (NGS) sollte allen Patienten mit (vermuteter) MPN und SVT vorgeschlagen werden [11, 12]. Das Auffinden solcher Mutationen kann nicht nur die Diagnose unterstützen, sondern auch die Einschätzung der Prognose; ähnlich der hohen *JAK2*-Allellast zeigt auch die Gegenwart anderer Mutationen ein hohes Risiko für die Ausbildung einer sekundären MF oder akuter Leukämie und für den Tod an [13]. In solchen Hochrisiko-Patienten sollte eine krankheitsmodifizierende Therapie erwogen werden.

Empfehlungen für die Behandlung von MPN im Zusammenhang einer SVT wurden kürzlich publiziert [8]. Während gemäß einer retrospektiven Studie eine Behandlung mit HU bei der Verhinderung von SVT-Rezidiven bei MPN-Patienten versagte [13], zeigten IFN- α und Ruxolitinib Wirksamkeit in kleinen Phase-II-Studien [14, 15].

Schwangerschaft und PV

(Prof. Martin Griesshammer, Universität Bochum, Deutschland)

Schwangerschaft bei PV ist ein zunehmend häufiges Problem, weil Frauen heute früher diagnostiziert werden und oft die Schwangerschaft auf später im Leben verschieben [16, 17]. Es wurde empfohlen, dass alle schwangeren PV-Patientinnen niedrig dosiertes ASS erhalten sollten, und Hochrisiko-Patientinnen IFN- α ; niedermolekulares Heparin (NMH) sollte gemäß dem Thromboseringegeben werden, sowie in allen Fällen auch 6 Wochen lang nach der Geburt [18]. Durch diese PV-spezifische Therapie kam es zu einer dramatischen Zunahme der Rate von Lebendgeburten (69 % vs. 6 % ohne Therapie), wie aus einer kleinen Studie berichtet [19]. Nach Fehlgeburten waren komplizierte PV-Verläufe postpartum signifikant erhöht.

Aktuell wurden die Outcomes von 129 Schwangerschaften bei PV-Patienten analysiert; in dieser Kohorte waren die Raten vorzeitiger Entbindung und von Spontanaborten verdoppelt und die Rate von Totgeburten war 16-fach höher verglichen mit Nicht-MPN-Schwangerschaften [20]. Die Analyse bestätigte die signifikant verbesserte Lebendgeburtsrate durch eine PV-spezifische Therapie vor der Geburt, insbesondere mit ASS in Kombination mit NMH oder IFN, auch in

PATIENTENFALL: SVT UND MPN

Prof. Alberto Alvarez Larrán, Hospital Clínic, Barcelona, Spanien

Im Alter von 36 Jahren litt ein Patient ohne Vorerkrankungen unter Symptomen einer intestinalen Ischämie aufgrund ausgedehnter SVT. Resektion von Teilen des Dünndarms wegen Nekrose als Folge der SVT wurde durchgeführt und lebenslange Antikoagulation wurde begonnen.

Eine Mutation im Gen für Prothrombin wurde gefunden, welche die SVT in diesem Fall erklären könnte. Ein PCR-Test auf *JAK2-V617F*-Mutation war negativ. Jedoch ist bei einer unprovokierten SVT bei einem jungen Patienten ohne vorherige Lebererkrankung eine *JAK2*-mutierte MPN sehr wahrscheinlich, was bei diesem Patienten auch durch Thrombozytenzahlen an der Obergrenze der Normalität, Splenomegalie, und niedrige Erythropoetin-Spiegel unterstützt wurde.

Etwa 6 Jahre später zeigten erneute hämatologische Untersuchungen normale Blutzellzahlen; der HCT und die Erythrozytenmasse waren erhöht, jedoch nicht über die Schwelle für eine PV-Diagnose. Das Knochenmark zeigte normale Zellularität, mit Ausnahme erhöhter Megakaryozyten. Mittels der sensitiveren qPCR wurde *JAK2-V617F* nun mit einer Allellast von 10% gefunden; via NGS wurden keine anderen Mutationen gefunden. Zusammengekommen führte das zur Diagnose einer *JAK2-V617F*-mutierten MPN mit einem intermediären Phänotyp zwischen ET und PV, welcher bei Patienten mit SVT nicht ungewöhnlich ist. Nach Beginn der Therapie mit HU, wurde der Patient auf niedrig dosiertes INF- α gesetzt, was zu guter Kontrolle der Blutwerte führte.

Festzuhalten ist, dass PV und ET mit SVT meistens einer *JAK2*-mutierten MPN mit niedriger Allellast entsprechen; normale Blutzellzahlen sind häufig, was die Diagnose schwierig macht. Hoch-sensitive Assays für *JAK2-V617F* oder NGS werden empfohlen.

Übereinstimmung mit einer früheren Metaanalyse [21]. Wichtig ist, dass die Einführung dieser Therapie das Risiko für schwere mütterliche oder fötale Komplikationen nicht erhöhte.

Lebenslanges Management der PV

(Prof. Richard T. Silver, Weill Cornell Medicine, New York, USA)

Die diagnostischen Blutkriterien der WHO für die PV beinhalten HCT und Hämoglobin (Hgb) [22]. Zu bemerken ist, dass die „frühe PV“ mit einer ET verwechselt werden kann, wenn die Diagnose nur auf HCT und Hgb basiert (denn Isotopenmethoden, um die Erythrozytenmasse zu messen, sind in vielen Ländern nicht mehr verfügbar). Deshalb ist die Knochenmarkbiopsie ein Muss, um die Diagnose PV sicher zu stellen [23]. Zur Zeit der Diagnose ist eine Milzvergrößerung selten; und falls die Milz palpabel ist, ist sie selten symptomatisch [24]. Dagegen sind konstitutionelle Symptome typischerweise präsent.

Wenngleich die Phlebotomie die Initialbehandlung der PV darstellt, verursacht sie doch Eisendefizienz und sollte vorzugsweise nicht als Dauertherapie verwendet werden. Ein verlängertes ereignisfreies Überleben wird mit zusätzlicher

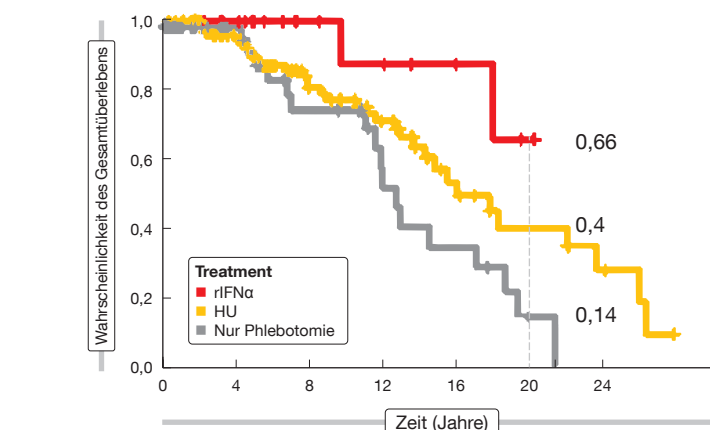


Abb. 4: IFN ist mit verbessertem OS bei Hochrisiko-PV verbunden [25]

zytoreduktiver Therapie verglichen mit Phlebotomie allein erreicht (~20 vs. 13 Jahre) [25].

Die Evidenz dafür, dass rekombinantes IFN- α die Therapie der Wahl bei PV sein sollte, akkumuliert in Anbetracht der erreichbaren langfristigen klinischen Remissionen. rIFN- α sollte für die Zytoreduktion bei Niedrig- wie Hochrisiko-Patienten verwendet werden, um die Symptome zu kontrollieren und die Myelofibrose (MF) als Langzeitfolge der PV zu verhindern. Hydroxyharnstoff (HU), der derzeitige Eckpfeiler der PV-Therapie auf der ganzen Welt ist zufriedenstellend, jedoch nicht krankheitsmo-

difizierend und Sekundärmalignome oder Leukämie/MDS können auftreten.

Eine retrospektive Studie identifizierte MF als eine Hauptursache für die Mortalität bei PV und zeigte, dass rIFN- α das MF-freie Überleben und das Gesamtüberleben (OS) verlängerte [25] (siehe **Abb. 4** für das OS bei Hochrisiko-PV). IFN ist bei der PV krankheitsmodifizierend [26, 27]; nachdem dies ein langsamer Prozess ist, sollten Patienten über Jahre ohne Dosisunterbrechungen unter der rIFN-Therapie bleiben. Mit der derzeitigen Behandlung ist eine normale Lebenserwartung für die PV-Patienten möglich [28], insbesondere für jene, die früh mit rIFN behandelt werden. Die meist dosisabhängigen Nebenwirkungen von rIFN sind bei richtiger Anwendung akzeptabel. Die Rate der Therapieabbrüche betrug in Studien 15-25 %.

rIFN- α kann nach Behandlungserfolg abgesetzt werden. Am Weill Cornell Medicine Center ist eine *JAK2-V617F*-Allelfrequenz <5% und eine Knochenmarkbiopsie mit „normaler“ Zellularität und ohne Fibrose Voraussetzung für das Absetzen [29]. IFN bietet sehr wahrscheinlich keine Heilung, weil trotz „Elimination“ von *JAK2-V617F* andere Mutationen persistieren.

Zweitmalignome

(Prof. Francesca Palandri, IRCCS St. Orsola-Malpighi Universitätsklinikum, Bologna, Italien)

Passwort: IHEM23

In PV-Patienten sind sekundär auftretende Krebserkrankungen eine signifikante Todesursache, welche über die letzten 50 Jahre auch nicht abgenommen hat. Pa-



PATIENTENFALL: NIEDRIGRISIKO-PV

Prof. Maria Theresa Krauth, Medizinische Universität Wien, Österreich

Bei einer Routineuntersuchung zeigten sich bei einem 38-jährigen männlichen Patienten erhöhte Zahlen von Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten. Er war asymptomatisch, hatte intermittierenden Juckreiz und zeigte rote Hautflecken und eine tastbare Milz. Untersuchung der Koagulationsparameter ergab ein erworbenes Von-Willebrand-Syndrom. Ansonsten gab es keine derzeitigen oder früheren Komorbiditäten.

Die molekulare Analyse ergab *JAK2-V617F*-Positivität mit einer Allelfrequenz von ca. 80%; das Knochenmark war hyperzellulär mit pleomorphen Megakaryozyten, aber ohne Dysplasie, Blasten oder Fibrose. Auf dieser Grundlage wurde der Patient mit PV diagnostiziert, welche gemäß konventioneller Stratifizierung als „low risk“ bewertet wurde.

Niedrig dosiertes ASS und Phlebotomie wurden eingeleitet, um den Hämatokritwert unter 45% zu halten. Doch diese Therapie schien nicht ausreichend, denn der Patient benötigte 1-2 Phlebotomien pro Monat, wobei die Plättchen- und Leukozytenzahl trotzdem stiegen. Der Juckreiz wurde schlimmer und kleinere Blutungen traten auf, weshalb ASS gestoppt wurde.

Nach ca. 6 Monaten wurde eine zytoreduktive Behandlung erwogen, um die Frequenz der Phlebotomien zu senken und die hämostatische Situation zu verbessern, und eine Therapie mit RopegIFN (125 μ g alle 2 Wochen) wurde begonnen. Dies führte zu einer eindrucksvollen Senkung der Thrombo- und Leukozytenzahlen und zu nachhaltiger HCT-Kontrolle. Phlebotomie-Freiheit wurde nach 1,2 Behandlungsjahren erreicht. Der Pruritus verschwand nach 4 Monaten komplett; die Milzgröße kehrte in den Normalbereich zurück. ASS konnte wieder aufgenommen werden und die Dosierungsfrequenz von RopegIFN wurde nach ca. 1,5 Jahren auf alle 4 Wochen reduziert.

Heute, etwa 2,5 Jahre nach Einleitung von RopegIFN, sank die *JAK2-V617F*-Allellast auf ~0,2%, was auf die krankheitsmodifizierende Fähigkeit dieser Therapie hinweist.

PATIENTENFALL: SEKUNDÄRMALIGNOME NACH BEHANDLUNG MIT HYDROXYHARNSTOFF (HU)

Prof. Alicia Rovó, Inselspital Bern, Schweiz

Ein männlicher 59-jähriger Patient wurde wegen akuter koronarer Herzkrankheit an unsere Klinik überwiesen und unterzog sich einer Angioplastie und koronarer Stentimplantation. Er wies Polyglobulie mit erhöhtem Hämoglobin und Hämatokrit auf, sowie leicht erhöhte Thrombozyten. Hämatologische Untersuchungen führten zur Diagnose einer *JAK2*-positiven myeloproliferativen Neoplasie (MPN), subklassifiziert als PV.

Der Patient wurde anfangs mit Phlebotomie und niedrig dosiertem ASS behandelt; doch wegen seiner kardialen Ischämie war auch eine Zytoreduktion indiziert und HU wurde eingeleitet. In der Nachverfolgung wurde unter HU eine gute Kontrolle der Blutwerte beobachtet. Die Dosis von HU betrug 6-7g/Woche, was gut toleriert wurde; als Nebeneffekte traten milde Hautveränderungen auf (Xerose, manchmal mit Abschuppung); sie wurden als Keratose diagnostiziert und mit Lokaltherapie kontrolliert.

Sieben Jahre später präsentierte sich der Patient mit stabiler MPN-Erkrankung, hatte aber papulo-erythematöse Läsionen auf sonnenexponierten Arealen des Gesichts. Er wurde dann mit Plattenepithelkarzinom und aktinischer Keratose diagnostiziert.

Dieser Befund bei einem mit HU behandelten Patienten ist tatsächlich in der täglichen Praxis nicht selten, insbesondere bei älteren Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für Hautkrebs; dies steht im Einklang mit der Assoziation von HU mit NMSC, die in vielfachen Fallberichten und klinischen Studien dokumentiert ist. NMSC kann offenbar häufiger bei längerer HU-Therapie auftreten, meist bei älteren weißen Patienten.

Bei unserem Patienten wurde die Therapie auf RopogIFN gewechselt. Heute, sieben Monate später, ist die MPN-Erkrankung des Patienten weiterhin gut kontrolliert, ohne dass Nebenwirkungen der neuen Therapie aufgetreten wären. Zurzeit sind keine neuen Zeichen oder Symptome an der Haut aufgetreten.

Dieser Fall unterstreicht, dass Kliniker und Patienten sich dieser potentiellen Komplikation bewusst sein müssen. Patienten, die mit HU behandelt werden, sollten regelmäßige dermatologische Untersuchungen wahrnehmen, vor allem wenn Risikofaktoren vorliegen.

tienten mit MPN tragen ein erhöhtes Risiko für zweite primäre Malignitäten (SPM), insbesondere für nicht-melanotischen Hautkrebs (NMSC) [30]; eine Untersuchung der Haut wird empfohlen, vor allem, wenn auch andere Risikofaktoren vorliegen. MPN-Patienten haben auch ein erhöhtes Risiko für lymphoproliferative Neoplasien [31]; eine korrekte Anfangsdiagnose und eine aufmerksame Nachverfolgung sind notwendig. Das Auftreten sekundärer MF bei PV- und ET-Patienten ist mit dem von SPM und NMSC verbunden [32]. Des Weiteren sind arterielle Thrombosen mit erhöhtem Risiko für nachfolgende SPM verbunden; sie sollten ein onkologisches Monitoring auslösen [33].

NMSC sind signifikant mit der Verwendung von HU verbunden, insbesondere bei längerer Anwendung [34, 35]. Es ist wichtig zu erwähnen, dass gemäß Studiendaten bei allen Patienten, die weiterhin HU nahmen, eine Transformation prä-neoplastischer Läsionen zum Hautkrebs erfolgte [35]. Patienten sollte geraten werden, dass Hautkrebsrisiko zu minimieren und neue Hautläsionen früh zu berichten; eine jährliche dermatologi-

sche Untersuchung sollte terminiert werden. Bezüglich einer Assoziation von HU-Gebrauch und akuter Leukämie gibt es keine klare Evidenz, sondern nur kontroverse Daten; es scheint jedoch vernünftig, eine konservative Herangehensweise zu wählen und vor allem bei jungen

Patienten alternative Therapieoptionen zu erwägen. Im Gegensatz hierzu gibt es keine signifikante Assoziation zwischen Verwendung von HU und lymphoproliferativen Erkrankungen oder soliden Tumoren.

Verwendung von Ruxolitinib ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Hautkrebs verbunden [36-38], und eine Assoziation zwischen Ruxolitinib und höherem Risiko für lymphoproliferative Neoplasien wurde berichtet [39]. Deshalb ist eine Risiko-Nutzen-Abwägung dieser Therapie wichtig, sowie angemessenes Krebsmonitoring und die Erwägung alternativer Optionen. Mechanismen, die den erhöhten SPM unter Ruxolitinib zugrunde liegen, beziehen vor allem die *JAK1*-Inhibition ein [40].

Unter den zytoreduktiven Wirkstoffen haben Interferone das beste Sicherheitsprofil hinsichtlich des Auftretens von Zweitmalignomen. In randomisierten Studien gab es bislang keine Fälle von SPM, einschließlich NMSC [41-43]. Bei Patienten mit PV und früherem NMSC könnten Interferone die beste Therapieoption darstellen.

Überwindung von Therapieresistenz bei PV

(Prof. Florian H. Heidel, Universitätsmedizin Greifswald, Deutschland)

Indikatoren für Resistenz und Intoleranz gegenüber der Phlebotomie und gegen Hydroxyharnstoff (HU) sind in den Leitlinien des European LeukemiaNet klar

PATIENTENFALL: ÜBERWINDUNG VON THERAPIERESISTENZ BEI PV

Prof. Michael Doubek, Universitätsklinikum Brno, Tschechische Republik

Eine 56-jährige Patientin wurde 2011 mit *JAK2*-V617F-positiver PV diagnostiziert. Sie hatte eine erhöhte Zahl weißer und roter Blutzellen, hohe HCT- und Hgb-Werte, und hohe Plättchenzahlen. Eine Splenomegalie war nur mittels Ultraschalls nachweisbar. Es gab keine Thrombose und keine Komorbiditäten. Zusammengenommen war dies ein Fall von „low-risk“ PV.

Die Therapie begann mit ASS plus Phlebotomie. Wegen der hohen Frequenz benötigter Aderlässe musste HU (0,5 g/Tag) zugefügt werden. Im Jahr 2019 trat eine Progression der Erkrankung auf, mit zirkulierenden Blasten bei 2%, erhöhter Thrombozytenzahl, und tastbarer Milz. Die HU-Dosis wurde daher auf 1,5 g/Tag erhöht, was die Krankheit zeitweise stabilisierte.

Wegen der hohen Dosis von HU, die für die Unterdrückung der Myeloproliferation benötigt wurde, wurde 11/2020 beschlossen, RopogIFN zur Therapie hinzuzufügen. Dies führte zu einer signifikanten Verbesserung der Blutzellzahlen. HU konnte nach zwei Monaten beendet werden. Heute ist die Patientin immer noch unter Therapie mit RopogIFN bei normalen Blutzellzahlen und gut kontrolliertem Hgb und HCT, verminderter Splenomegalie und ohne Toxizitäten; diese Therapie wird also fortgesetzt. Das molekulare Ansprechen im ersten Jahr der RopogIFN war bei dieser Patientin nicht ausgeprägt, doch mag dies angesichts des guten hämatologischen Ansprechens nicht von Bedeutung sein.

Zusammengefasst illustriert dieser Fall die Wirksamkeit von RopogIFN bei Patienten mit Resistenz gegen HU.

definiert worden [44,45]. Im Gegensatz dazu sind die Kriterien für eine Resistenz gegen JAK2-Inhibitoren und IFN- α und für den Wechsel von diesen Wirkstoffen auf eine andere Therapie weniger klar.

Ein signifikanter Teil der Patienten entwickelt Resistenz gegen HU, was ein erhöhtes Risiko für eine Krankheitsprogression und den Tod mit sich bringt; sie müssen rechtzeitig auf eine alternative Behandlung wechseln. Eine Real-World-Studie versuchte die Ausgangsparameter zu identifizieren, die eine Resistenzbildung gegen HU binnen 6-9 Monaten nach Therapiebeginn vorhersagen [46].

Zwei standardmäßige Laborparameter – Erythrozytenverteilungsbreite (RDW) und Hgb – hatten Vorhersagewert für die HU-Resistenz; Patienten mit $RDW \geq 17\%$ und $Hgb < 15.5$ g/dL vor Therapiestart hatten eine hohe Wahrscheinlichkeit, gegen HU resistent zu werden. Diese prädiktiven Parameter werden in einer prospektiven interventionellen Studie, die in Deutschland geplant ist, validiert.

Um der Resistenz gegen Phlebotomie zu begegnen, können etablierte pharmakologische Therapieoptionen wie HU oder RopogIFN eingesetzt werden. Des Weiteren ist das Hepcidin-Mimetikum

Rusfertid eine experimentelle Therapie, die den Bedarf an Phlebotomie zu senken, den HCT und die Erythrozytenzahl zu kontrollieren, und die Eisenspeicher zu normalisieren vermag (wie schon im Vortrag von Prof. Kušec erwähnt).

Im Falle der Resistenz gegen HU sind verfügbare Folgetherapien Ruxolitinib (RUX) [47] und RopogIFN [48]. Die Wirksamkeit von RUX nach IFN-Versagen bzw. -Intoleranz und umgekehrt ist in klinischen Studien nicht formal getestet worden, wird aber von einigen Studiendaten [49,50] und auch durch Erfahrungen aus der Praxis unterstützt. ■

LITERATUR

- 1 Triguero A, et al. *Ann Hematol* 2022; 101: 2231-9
- 2 Barbui T, et al. *Am J Hematol* 2017; 92: 1131-6
- 3 Barbui T, et al. *Lancet Haematol* 2021; 8: e175-84
- 4 Barbui T, et al. *ASH Annual Meeting 2022*, abstract 744
- 5 Kiladjian JJ, et al. *Leukemia* 2022; 36: 1408-11
- 6 Marchetti M, et al. *Lancet Haematol* 2022; 9: e301-11
- 7 Kiladjian JJ, et al. *Blood* 2008; 111: 4922-9
- 8 Kiladjian JJ, Cassinat B. *Am J Hematol*. 2023; 98: 794-800
- 9 Smalberg JH, et al. *Blood* 2012; 120: 4921-8
- 10 Poisson J, et al. *J Hepatol* 2017; 67: 501-7
- 11 Magaz M, et al. *J Hepatol* 2021; 74: 89-95
- 12 Debureaux PE, et al. *Blood Adv* 2020; 4: 3708-15
- 13 De Stefano V, et al. *Blood Cancer J* 2018; 8: 112
- 14 Mascarenhas J, et al. *Leukemia* 2019; 33: 2974-8
- 15 Pieri L, et al. *Am J Hematol* 2017; 92: 187-95
- 16 Griesshammer M, et al. *Blood Rev* 2008; 22: 235-45
- 17 Griesshammer M, et al. *Expert Rev Hematol* 2018; 11: 697-706
- 18 Robinson SE, Harrison CN. *Br J Haematol* 2020; 189: 625-34
- 19 Wille K, et al. *Eur J Haematol* 2021; 107: 122-8
- 20 Wille K, et al. *Hemasphere* 2023; doi: 10.1097/HS9.0000000000000882
- 21 Maze D, et al. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e1912666
- 22 Arber DA, et al. *Blood* 2022; 140: 1200-28
- 23 Silver RT & Krichevsky S. *Haematologica*. 2019; 104: 2200-5
- 24 Silver RT, et al. *Leukemia* 2023; 37: 691-4
- 25 Abu-Zeinah G., et al. *Leukemia* 2021; 35: 2592-2601
- 26 Pizzi M, et al. *Mod Pathol* 2015; 28: 1315-23
- 27 Masarova L, et al. *Exp Hematol Oncol* 2017; 6: 30
- 28 Abu-Zeinah G, et al. *Leukemia* 2022; 36: 569-72
- 29 Margolskee E, et al. *Haematologica* 2017; 102: e97-9
- 30 Landt-blom AR, et al. *Leukemia* 2018; 32: 2203-10
- 31 Vannucchi AM, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2068-73
- 32 Mora B, et al. *Cancer Med* 2019; 8: 4089-92
- 33 De Stefano V, et al. *Blood* 2020; 135: 381-6
- 34 Barbui T, et al. *Leukemia* 2019; 33: 1996-2005
- 35 Antonioli E, et al. *Am J Hematol*. 2012 May; 87:552-4
- 36 Thomas JW, et al. *Leuk Res* 2022; 112: 106770
- 37 Harrison CN, et al. *Leukemia* 2016; 30:1701-7
- 38 Polverelli N, et al. *Br J Haematol* 2021; 193: 356-68
- 39 Porpacz E, et al. *Blood* 2018; 132: 694-706
- 40 Palandri F, et al. *Cancers* 2021; 13: 4750
- 41 Mascarenhas J, et al. *Blood* 2022; 139: 2931-41
- 42 Gisslinger et al. *Blood* 2020;136: 33
- 43 Barbui T, et al. *Blood* 2022; 140 (Suppl. 1): 1797-9
- 44 Marchetti M, et al. *Lancet Haematol* 2022; 9: e301-11
- 45 Barbui T, et al. *Leukemia* 2018; 32: 1057-69
- 46 Verstovsek S, et al. *Blood* 2022; 140(Suppl.1): 6823-5
- 47 Harrison CN, et al. *J Clin Oncol* 2023M doi:10.1200/JCO.22.01935
- 48 Gisslinger H, et al. *Blood* 2020; 136 (Suppl. 1): 33
- 49 Kiladjian JJ, et al. *EHA Congress 2016*; abstract E1360
- 50 Koschmieder S, et al. *Ann Hematol* 2023; 102: 349-58

Weiterentwicklung des MPN-Managements – die Perspektive des Patienten

Was hat sich bei der MPN-Behandlung geändert?

(Prof. Haifa Kathrin Al-Ali, Universitätsklinikum Halle, Deutschland)

Dank gut etablierter Leitlinien und den WHO-Klassifikationen [1] ist es heute recht einfach, bei der Mehrzahl der MPN-Patienten eine korrekte Diagnose zu erstellen. Manchmal kann die Diagnose aber noch schwierig sein, z.B. bei triple-negativen präfibrotischen Fällen oder bei Patienten mit unklassifizierter MPN-Pathologie. Es gibt Fälle, bei denen die initiale Diagnose korrigiert werden musste, etwa nach zusätzlichen Tests (z.B. für Tryptase), nach klassischer zytogenetischer Analyse oder Neubewertung der Histologie [2]. In der täglichen Praxis ist eine multidisziplinäre Diskussion zwischen Klinikern und Pathologen (mit Spezialisierung auf Hämatologie bzw. molekulare Analyse) der beste Weg zur Etablierung einer validen Diagnose. Es wurde gezeigt, dass die Genauigkeit der pathologischen Bewertung deutlich erhöht werden kann, wenn auch klinische Daten berücksichtigt werden [3].

Heute gibt es eine Vielzahl etablierter prognostischer Faktoren, die im Allgemeinen eine akkurate Prognosestellung bei allen Patienten ermöglicht. Jedoch ist der derzeitige Risiko-Score für PV (der nur auf Alter und vorangegangenen thrombotischen Ereignissen basiert) noch ziemlich elementar, so dass es Raum für Verbesserungen durch Einbeziehung anderer Faktoren gibt. Bei der MF gibt es klinische Scores (IPSS, DIPSS), die eine vernünftige Prognose erlauben, doch weiterentwickelte Scores wie der MIPSS70 ziehen zusätzlich auch Mutationsdaten heran [4].

Die Behandlungsziele bei MPN müssen patientenzentriert sein. Primär sollten sie sich auf die Symptomkontrolle und die Lebensqualität fokussieren, sowie auf die Reduktion des thrombotischen Risikos und die Verzögerung bzw. Prävention einer Transformation, um das Überleben zu verbessern. Eine individualisierte Behandlung, die Pa-

tientenfaktoren und auch molekulare und krankheitsbezogene Charakteristika in Betracht zieht, wird den Bedürfnissen und Erwartungen der Patienten besser gerecht werden.

Für die Patienten relevante Endpunkte in klinischen Studien sind essentiell und werden jetzt auch von den regulatorischen Behörden akzeptiert. Zum Beispiel wird erwartet, dass die Zulassung von Momelotinib auf einer Verbesserung der Symptome als primärem Endpunkt basieren wird [5].

Schließlich ist auch eine Einbeziehung der Patienten in die Forschung essentiell. Die akademische Gemeinschaft muss eine proaktive Haltung einnehmen, um die Patientenperspektive zu verstehen und einzubeziehen, mit dem Ziel einer Verbesserung von Studiendesigns.

MPN-Management: Einbeziehen von Symptomen und Lebensqualität (QoL)

(Prof. Ruben Mesa, Atrium Health & Wake Forest University, USA)

Menschen mit MPN leiden unter einer Reihe von Schwierigkeiten: Vaskuläre Ereignisse, Zytopenie, Progressionsrisiko, Splenomegalie und Symptome. Diese sind alle wichtig, wenn wir über die beste Behandlung von MPN-Patienten nachdenken.

MPN-Symptome werden von Faktoren, die von der Krankheit kommen, ausgelöst, z.B. durch die Entzündung oder die Splenomegalie. In der Tat sind Fatigue und abdominale, konstitutionelle und mikrovaskuläre Symptome alle mit einer Reihe von biologischen Pfaden verbunden, die mit proinflammatorischen Zytokinen assoziiert sind. Zusätzlich können Symptome aber durch Gemütsstörungen (Angst, Depression) verstärkt werden, wenn diese unbehandelt bleiben [6].

Werkzeuge zur Erfassung von MPN-Symptomen wurden entwickelt, und es wurde gefunden, dass Symptome häufig sind und schwer sein können [7]. Solche Werkzeuge können in der Klinik leicht eingesetzt werden; sie erlauben ein

Nachverfolgen der Symptome über die Zeit [8].

Die MPN-Landmark-Studie zeigte, dass ein hoher Anteil der Patienten mit MF, PV und sogar ET das Gefühl hat, dass die Symptome ihre QoL beeinflussen [9]. Bei allen drei Erkrankungen war die Fatigue häufig. Bei der PV waren Pruritus und Schlaflosigkeit größere Themen, bei ET blaue Flecken, und bei MF abdominales Unwohlsein. Unter den schweren Symptomen wurden von MPN-Patienten auch Probleme mit der Libido genannt, möglicherweise eine Reflektion dessen, dass man sich nicht wohl fühlt. Es gibt auch einen Einfluss der MPN-Symptome auf die Beschäftigung; manche Patienten reduzieren ihre Arbeitsstunden und manche geben ihre Arbeitsstelle auf.

Die Symptome sind immer ein wichtiges Element, wenn Therapieentscheidungen zu treffen sind. Zum Beispiel wird für einen PV-Patienten, der gegen die Phlebotomie intolerant und hoch symptomatisch ist, eine Zytoreduktion mit RopgeIFN zu erwägen sein (wenngleich der Patient kein hohes Thromboserisiko hat).

Bei der MF wurden JAK-Inhibitoren teilweise aufgrund ihrer Effekte auf die Symptome zugelassen. Bei MF mit niedrigem Risiko hängt es von der Situation ab, ob eine Therapie begonnen werden sollte oder nicht. Wenn Symptome im Vordergrund stehen, könnte Ruxolitinib die erste Wahl sein; wenn die Progression die Hauptsorge darstellt, könnte IFN gewählt werden.

Bei der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose (SM), basierte die Zulassung von Avapritinib auf der schnellen und dauerhaften Verbesserung der schweren Symptome dieser Erkrankung und auf dem Effekt auf die QoL [10]. Auch bei indolenter SM verbesserte das Medikament die Symptomlast signifikant, im Einklang mit objektiven Messgrößen der Krankheitslast [11].

Zusammengefasst haben MPN-Patienten variable, aber oft herausfordernde Symptome; diese sind in reproduzierbarer Weise quantifizierbar und mit der Biologie der Erkrankung verknüpft. Eine Verbes-

serung der Symptome ist ein wichtiger therapeutischer Endpunkt.

Um die MPN-Symptome in die Therapieplanung einzubeziehen, muss man die Symptome in Betracht ziehen und sie

messen und verfolgen, sowohl bei Therapieeinleitung als auch bei Überlegung von Dosisanpassung oder Therapiewechsel. Des Weiteren muss man das Potential von Medikamententoxizität, Gemütsstörun-

gen und von unabhängigen, neu auftretenden medizinischen Problemen als Quelle für Symptome beachten. ■

LITERATUR

1 Khoury JD, et al. *Leukemia* 2022; 36: 1703-19
 2 Schulze S, et al. *Reports* 2021; 4: 27; doi: 10.3390/reports4030027
 3 Madelung AB, et al. *APMIS* 2015; 123: 787-92

4 Guglielmelli P, et al. *J Clin Oncol* 2018; 36: 310-8
 5 Verstovsek S, et al. *Lancet* 2023; 401: 269-80
 6 Scherber RM, et al. *Cancer* 2016; 122: 477-85
 7 Geyer HL, Mesa RA. *Blood* 2014; 124: 3529-37

8 Emanuel RM, et al. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4098-103
 9 Mesa R, et al. *BMC Cancer* 2016; 16:167
 10 Maurer M, et al. *Allergy* 2021; 76(Suppl. 110): 22
 11 Akin C, et al. *ASH Congress* 2020; abstract 1248

Ausgewählte Themen zu myeloischen Malignitäten

Heißes Thema: Mutiertes CALR als einzigartiges Target bei MPN

(Dr. Robert Kralovics, Medizinische Universität Wien, Österreich)

Somatische Mutationen im Gen für Calreticulin (CALR) aktivieren JAK/STAT-Signalwege durch Bindung des mutierten Proteins an den Thrombopoietin-Rezeptor (MPL). Diese Mutationen sind bei etwa einem Drittel der Patienten mit ET und MF kausal. Unter den Treibermutationen der MF ergibt die CALR-Mutation die beste Gesamtüberlebenschance; es gibt somit ein recht großes Fenster für therapeutische Interventionen.

Frameshift-Mutationen im CALR-Gen beschränken sich auf Exon 9 und lassen neoantigene Sequenzen am C-Terminus entstehen. Teile des mutierten Proteins (CALR^{mut}) sind nicht mit dem MPL assoziiert, sondern werden sekretiert. Die im Plasma der Patienten gefundenen Spiegel korrelieren mit der Allellast [1]. Medikamente, die gezielt CALR^{mut} als Target haben, sind heute nicht verfügbar, doch drei therapeutische Ansätze zeichnen sich ab.

Erstens identifizierte ein Modell des tetrameren MPL-CALR^{mut}-Komplexes Bindungsstellen, die potentiell mit kleinen Molekülen adressiert werden können [2]. Durch in silico-Docking

wurde gefunden, dass der Farbstoff Hämatoxylin an die Glykan-Tasche von CALR^{mut} bindet und die abnormale Interaktion mit MPL unterbindet [3]. Auch der ATR-CHK1-Signalweg wurde als therapeutischer Ansatzpunkt in CALR-mutierten hämatopoetischen Zellen gefunden [4], was weitere Möglichkeiten für die Intervention mit kleinen Molekülen eröffnet.

Zweitens könnten MHC-I-abhängige Immuntherapien (Vakzine oder Immuncheckpoint-Inhibitoren) eine Möglichkeit bei MPN bieten. Eine klinische Studie (NCT05444530) ist unterwegs, während andere nicht erfolgreich waren.

Drittens können Antikörper gegen die einzigartige Sequenz von 22 Aminosäuren am C-Terminus von CALR^{mut} hergestellt werden; diese Antikörper binden an den MPL/CALR^{mut}-Komplex auf der Zelloberfläche. Mäuse, die ein chimäres, murin-humanes CALR-Onkoprotein tragen, entwickeln einen ET-ähnlichen Phänotyp; Behandlung mit den Antikörpern senkte die Zellzahlen von Thrombozyten und Stammzellen in den mutierten Mäusen [5]. Die Sekretion von CALR^{mut} verursachte keinen signifikanten Abfluss der Antikörper; es ist jedoch noch eine offene Frage, ob dies die Wirksamkeit bei Patienten begrenzen könnte. Des Weiteren ist noch unklar, welches Format der Antikörper und

welches Epitop am effektivsten ist; auch ein potentieller Off-target-Effekt (Bindung von sekretiertem CALR^{mut} an gesunde HSC) muss adressiert werden.

Wie aktuelle Daten zeigen, erlaubt auch das Reforming eines Antikörpers in einen chimären Antigenrezeptor (CAR) und dessen Expression auf T-Zellen die spezifische Erkennung von primären CALR^{mut}-Stammzellen *ex vivo* und die komplette und langandauernde Elimination dieser Zellen. CALR^{mut}-Konzentrationen, wie sie in Patientenplasma zu finden sind, hatten nur einen begrenzten Einfluss auf die primäre Aktivierung der CAR-T-Zellen.

Es kann festgehalten werden, dass das Targeting der Glykan-Bindungstasche von CALR^{mut} selektiv CALR^{mut}-Zellen eliminiert. Anti-CALR^{mut}-Antikörper die gegen die C-terminale Sequenz gerichtet sind, bewirken in einem Tiermodell eine selektive Immundepletion von HSC, und Anti-CALR^{mut} CAR-T-Zellen eliminieren CALR^{mut}-Zellen *in vitro*.

Myelofibrose (MF)

(Prof. Francesco Passamonti, Universität Mailand, Italien)

Bei neu diagnostizierten MF-Patienten muss die Eignung für eine Stammzelltransplantation (SZT) ermittelt werden,

basierend auf physiologischem Alter, Performance Status, Komorbiditäten und MF-bezogener Lebenserwartung [6]. Für letzteres sind verschiedene prognostische Modelle verfügbar. Bei primärer MF (PMF), können die älteren IPSS- und DIPSS-Scores weiterhin empfohlen werden, während das weiter entwickelte MIPSS70-Modell prognostisch relevante klinische und zytogenetische Parameter und auch Mutationsdaten integriert [7]. Unterschiede im Staging zwischen PMF-Scores können das Management der Erkrankung beeinflussen; in schwierigen Fällen ist die Benutzung aller Scores plus klinischem Follow-up ratsam, bevor über eine SZT entschieden wird. Für Post-ET und Post-PV MF ist der MYSEC-PM Score verfügbar [8].

Wie sollte die Splenomegalie bei symptomatischen zytopenen MF-Patienten behandelt werden? Bei niedrigen Plättchenzahlen (PLT) von $50\text{-}100 \times 10^9/\text{L}$ verbesserte der JAK-Inhibitor (JAKi) Ruxolitinib (RUX) die Splenomegalie, angewendet mit niedriger Anfangsdosis und nachfolgender Hochtitration [9]. Auch bei Patienten mit MF und Anämie wurde gute Wirksamkeit von RUX bei niedriger Startdosis erreicht [10]. In transfusionsabhängigen MF-Patienten war die Kombination von RUX mit Luspatercept in einer Phase-II-Studie günstig, um die Splenomegalie zu kontrollieren und gleichzeitig den Bedarf an Transfusionen zu senken [11].

Fedratinib, der zweite bei MF zugelassene JAKi, kann bei $\text{PLT} > 50 \times 10^9/\text{L}$ mit voller Dosis gegeben werden, und erreichte auch noch eine gute Kontrolle der Splenomegalie bei $\text{PLT} 50\text{-}100 \times 10^9/\text{L}$ [12]. Pacritinib (zugelassen in den USA) zeigte gute Wirksamkeit bezüglich Splenomegalie und Symptomen auch noch in MF-Patienten mit $\text{PLT} < 50 \times 10^9/\text{L}$ [13], und war ebenfalls wirksam in der Reduktion des Transfusionsbedarfs bei anämischen Patienten [14].

Kann das Therapieansprechen in JAKi-naiven MF-Patienten weiter gesteigert werden? Potentiell ja, doch muss man die Ergebnisse von Phase-III-Studien abwarten; man sollte hier nach einer klinisch bedeutsamen höheren Rate der Reduktion des Milzvolumens fragen, und nach einer Modifizierung der Krankheit (Reduktion von Klonen und/oder Knochenmarkfibrose) mit Einfluss auf das Gesamtüberleben. Gemäß verfügbaren Daten könnten Fortschritte von Kombi-

nationstherapien kommen, z.B. von JAKi mit dem BET-Inhibitor Pelabresib [15], mit dem BCL-2-Pathway-Inhibitor Navitoclax [16] und mit Selinexor [17].

Chronische myeloische Leukämie (CML) – wichtige Themen

(Prof. Philippe Rousselot,
Centre Hospitalier de Versailles, Frankreich)

In der überarbeiteten Klassifikation der CML wurde die akute Phase bei Diagnose oder während der Behandlung gestrichen; nur die chronische Phase und die Blastenphase werden angesprochen [18]. Diese neue Definition steht in besserer Übereinstimmung mit der modernen Behandlungspraxis.

Während die CML von dem charakteristischen BCR-ABL1-Fusionsgen getrieben wird, treten zusätzliche chromosomale Abnormalitäten in den BCR-ABL1-positiven Zellen von etwa einem Drittel der CML-Patienten auf. Es ist eine offene Frage, ob diese Abnormalitäten (wie 11q23-Rearrangement und Trisomie 8, 19 oder 21) mit der Progression oder mit vermindertem Ansprechen auf Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) verbunden sind. Zu bemerken ist, dass ein schlechteres molekulares Ansprechen auf einen TKI kürzlich im Falle von ASXL1-Mutationen beobachtet wurde [19]. Es ist auch unklar, ob solche Mutationen nur Zuschauer

sind oder aktiver Teil der altersabhängigen klonalen Hämatopoese.

Mit einer TKI-Therapie kann ein tiefes molekulares Ansprechen erreicht werden, welches zu therapiefreier Remission führen kann. Gemäß den Kriterien für ein Absetzen der Therapie [20] eignen sich 40% der Patienten nach drei Behandlungsjahren mit TKI der zweiten Generation (2G) dafür. Nach Behandlungsende wurde ein langfristiges TFR (behandlungsfreie Remission) bei 40-50% der Patienten in einer Reihe von Studien erzielt (siehe als Beispiel **Abb. 5**). Zusammengekommen bedeutet dies, dass nur bis zu 20% eine Langzeit-TFR erreichen. Diese Rate ist höher als mit Imatinib (12%), weil tiefes molekulares Ansprechen mit 2G-TKI häufiger erreicht wird [20, 22]; auch ist die Rate des Wechsels auf einen anderen TKI niedriger, wenn mit einem 2G-TKI begonnen wird [23]. Derzeit sind allerdings keinen weiteren Verbesserungen des Langzeit-TFR in Sicht. Tatsächlich scheint es, dass die Behandlungsdauer und die Ansprechdauer wichtiger für das Erreichen von TFR sind als die Art des verwendeten TKI [24].

Neue Medikamente, die für die Erstlinientherapie der CML-Therapie entwickelt werden, versprechen schnelleres molekulares Ansprechen und möglicherweise höhere Wirksamkeit bei Hochrisiko-Patienten, sowie eine höhere TFR-Rate. Jedoch scheint es, dass sie

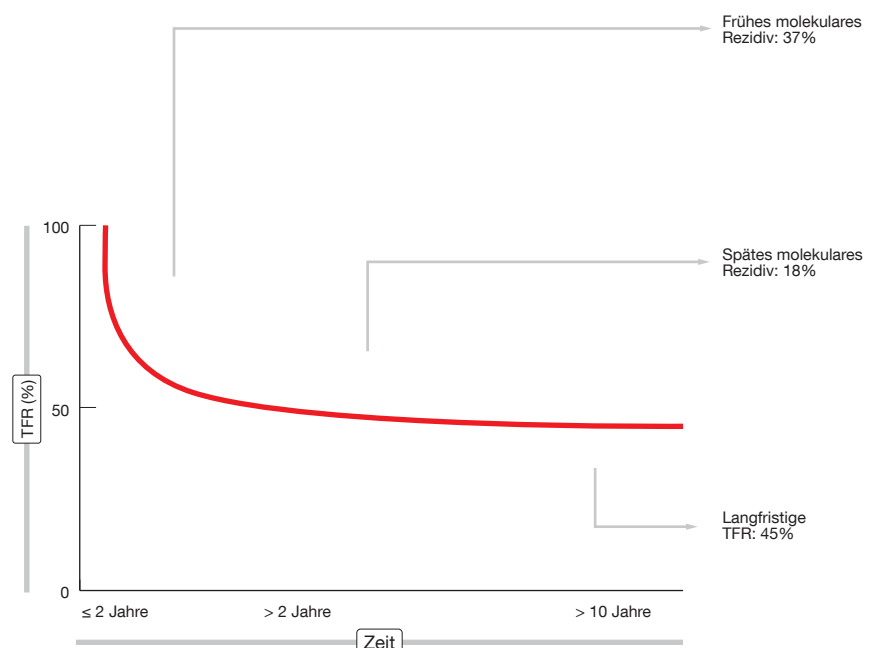


Abb. 5: Molekulare Rezidive während TFR bei CML-Patienten [21]

verglichen mit Imatinib keinen Vorteil bzgl. OS und PFS bieten [25,26]. Daher sollten diese neuen Wirkstoffe besser in der zweiten oder dritten Linie bei Imatinib-resistenter CML angewendet werden. Ein neuer Mitspieler ist der allosterische Inhibitor Asciminib [27], der überzeugende Studienresultate als Drittlinientherapie zeigte [28]; zukünftige Studien werden Asciminib auch in der Erstlinie prüfen.

Akute myeloische Leukämie (AML) und MPN

(Dr. Mariëlle Wonderegem; University Medical Center, Amsterdam, Niederlande)

Leukämische Transformation bei Patienten mit vorangegangener MPN wird diagnostiziert, wenn 20 % Blasten im peripheren Blut oder im Knochenmark vorliegen. Meist wird ein myeloischer Phänotyp (AML) beobachtet. Das 10-Jahres-Risiko für die Entwicklung einer AML ist hoch (10-20 %) bei MF, dagegen niedrig bei ET und intermediär bei PV. Die Pathogenese beinhaltet die Akkumulation von zusätzlichen genetischen Ereignissen, meist nach der *JAK2-V617F*-Mutation.

Post-MPN AML ist nicht das gleiche wie de novo AML. Die Rate einer erythroblastoiden und megakaryoblastoiden Morphologie ist höher, und es gibt besondere chromosomale und molekulare Eigenschaften; das Überleben ist schlecht (3-6 Monate). Risikofaktoren beinhalten höheres Alter und Zeichen der Krankheitsprogression, wie zunehmende Leukozytose und Blastenzahlen und Verschlimmerung der Thrombozytopenie oder Anämie. Manche ältere MPN-Therapien (P32, Busulphan) können die AML induzieren, während es für andere widersprüchliche Daten gibt, insbesondere für Hydroxyharnstoff. Chromosomale Abnormalitäten und gleichzeitiges Vorliegen anderer Mutationen erhöhen das Risiko einer Progression zur AML.

Die Diagnose basiert auf der Zunahme von Anämie/Thrombozytopenie und Blastenzahlen; sie kann schwieriger sein bei erythroider oder megakaryozytärer Morphologie und manchmal bei speziellen Beobachtungen wie lytischen Knochenläsionen. NGS kann für die Risikoabschätzung und die Wahl einer zielgerichteten Therapie verwendet werden.

Prävention ist die beste Strategie: Allo-gene SZT vor Progression zur AML bei fiten Patienten führt zu besserem Outcome [29]; auch ist dafür keine Induktionstherapie (mit zusätzlicher Toxizität) notwendig. Wenn eine AML aufgetreten ist, kann eine allogene SZT als Konsolidierung nach Induktionstherapie durchgeführt werden, doch ist dies nicht für alle Patienten geeignet und das 5-Jahresüberleben beträgt nur 10 % [30]. Die Induktionstherapie kann intensive Chemotherapie oder hypomethylierende Wirkstoffe (HMA) beinhalten (allein oder kombiniert mit Ruxolitinib). Die Erfahrung mit einer Venetoclax-Induktion sind bei der post-MPN AML enttäuschend [31, 32].

Die Therapie bleibt schwierig. Unter den zielgerichteten Therapien zeigten IDH1/2-Inhibitoren objektive Ansprechraten von 40 % bei post-MPN AML [33], und in Studien bei *de novo* AML noch bessere Ansprechraten in Kombination mit HMA. Für TP53-mutierte AML werden vielversprechende immuntherapeutische Ansätze in frühen klinischen Studien untersucht [34].

Eosinophile Malignitäten

(Prof. Andreas Reiter; Universitätsklinikum Mannheim, Universität Heidelberg, Deutschland)

Myeloische/lymphoide Neoplasien mit Eosinophilie (M/LN-Eo) sind klonale Erkrankungen, die durch dysregulierte Tyrosinkinase (TK)-Fusionsgene charakterisiert sind. Über 80 dieser Fusionen sind derzeit bekannt, jedoch sind manche von ihnen schwer nachweisbar ("zytogenetisch kryptische Fusionsgene"); ihr Einfluss auf Prognose und Behandlung variiert stark.

Etwa die Hälfte der M/LN-Eo-Patienten trägt die *FIP1L1-PDGFR*-Fusion; *PDGFRB*-Fusionen sind ebenfalls häufig. In diesen Fällen wird eine komplette Remission (CR) mit dem TK-Inhibitor (TKI) Imatinib in niedriger Dosis (100 mg/Tag) erreicht; in der chronischen Phase der Erkrankung sind die Überlebensraten hoch (85 % nach 20 Jahren). Etwa 15-20 % der Patienten zeigen schon bei der Diagnose eine myeloische/lymphoide Blastenphase (im Knochenmark oder extramedullär); hier ist das Überleben mit Imatinib immer noch hoch (70 % nach 10 Jahren). Nach Stopp der TKI-Therapie

kann eine therapiefreie Remission von ca. zwei Jahren erwartet werden, wobei nach einem Neustart der Therapie wieder ein CR erreicht werden kann [35]. Primäre und sekundäre Resistenz gegen Imatinib ist sehr selten.

Patienten mit M/LN-eo und *FGFR1*-Fusionen haben recht verschiedene Charakteristika: sie zeigen sich meist in einer primären Blastenphase (im Knochenmark oder häufig extramedullär) und haben ein medianes Überleben von nur 10 Monaten [36]. Der Phänotyp der Erkrankung variiert in Abhängigkeit vom Fusionspartner [37]. Bislang war die allogene SZT die einzige effektive Therapie, doch der TKI Pemigatinib könnte gemäß einer Phase-II-Studie eine langfristige Behandlungsoption bieten [38]. Auch für M/LN-Eo mit anderen TK-Fusionsgenen (z.B. *JAK2*, *ETV6-ABL1*) sollte die Eignung für die allogene SZT evaluiert werden.

Die chronische eosinophile Leukämie (CEL) ist eine seltene klonale Erkrankung, die mit Punktmutationen verbunden ist, insbesondere mit *KIT-D816V* (dann Diagnose einer systemischen Mastozytose mit assoziierter CEL, SM-CEL), *STAT5B-N642H* und selten auch *JAK2-V617F*. CEL hat eine schlechte Prognose.

Nicht-klonale reaktive Eosinophilie (z.B. das hypereosinophile Syndrom, HES) ist ~10-fach häufiger als die klonale Eosinophilie. HES ist durch eine andauernde Eosinophilie mit $>1,5 \times 10^9/l$ im Blut sowie Organinfiltration und -dysfunktion charakterisiert; neben einer idiopathischen Form gibt es eine lymphozytäre Variante, die von klonalen T-Zellen getrieben wird. Bei Diagnosestellung müssen die Patienten sorgfältig auf (multiple) Organbeteiligung und -dysfunktion untersucht werden (um von einer Einzelorganbeteiligung abzugrenzen). Wenn eine Organ-Dysfunktion etabliert ist, ist eine immunsuppressive Therapie mit oralen Kortikosteroiden (OCS) indiziert, insbesondere wenn das Herz betroffen ist. Alternativ stellen Anti-IL5-Antikörper, z.B. Mepolizumab, eine wirksame Therapie von HES dar [39]. Jedoch kann bei schwerer Erkrankung immer noch eine Kombination mit OCS notwendig sein. ■

LITERATUR

- 1 Pecquet C, et al. *Blood* 2023; 141: 917-29
- 2 Papadopoulos N, et al. *Nat Commun* 2023; 14:1881
- 3 Jia R, et al. *Blood* 2021; 137: 1920-31
- 4 Jia R, et al. *Blood Cancer J* 2021; 11: 137
- 5 Achyutuni S, et al. *Am J Hematol* 2021; 96: 698-707
- 6 Passamonti F, Mora B. *Blood* 2023; 141: 1954-70
- 7 Guglielmelli F, et al. *J Clin Oncol* 2018; 36: 310-8
- 8 Passamonti F, et al. *Leukemia* 2017; 31: 2726-31
- 9 Talpaz M. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022; 22: 336-46
- 10 Cervantes F, et al. *Leukemia* 2021; 35: 3455-65
- 11 Gerds AT, et al. *Blood* 2019; 134 (Suppl.1): 557
- 12 Harrison CN, et al. *Br J Haematol* 2022; 198: 317-27
- 13 Verstovsek S, et al. *Haematologica* 2022; 107: 1599-1607
- 14 Oh ST, et al. *Blood* 2022; 140(Suppl.1): 1518-21
- 15 Mascarenhas J, et al. *J Clin Oncol* 2023; JCO2201972
- 16 Passamonti F, et al. *Blood* 2022; 140(Suppl.1): 583-5
- 17 Ali H, et al. *Blood* 2022; 140(Suppl. 1): 3986-7
- 18 Khoury JD, et al. *Leukemia* 2022; 36: 1703-19
- 19 Schönfeld L, et al. *Leukemia* 2022; 36: 2242-9
- 20 Hochhaus A, et al. *Leukemia* 2020; 34: 966-84
- 21 Rouselot P, et al. *Blood Adv* 2020; 4: 3034-40
- 22 Cortes JE, et al. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2333-40
- 23 Hehlmann R, et al. *Am J Hematol* 2019; 94:46-54
- 24 Mahon FX, et al. *ASH* 2016, Abstract #787
- 25 Jabbour E & Kantarjian H. *Am J Hematol* 2022; 97: 1236-56
- 26 Walia A & Prasad V. *Blood Cancer J* 2023; 13: 36
- 27 Hughes TP, et al. *N Engl J Med* 2019; 381: 2315-26
- 28 Hochhaus A, et al. *Leukemia* 2023; 37: 617-26
- 29 Lussana F, et al. *Haematologica* 2014; 99: 916-21
- 30 Tefferi A, et al. *Leukemia* 2018; 32: 1200-10
- 31 Masarova L, et al. *Blood Adv* 2021; 5: 2156-64
- 32 Gangat N, et al. *Am J Hematol* 2021; 96: 781-9
- 33 Cahill K, et al. *Blood* 2019; 134(Suppl.1): 4176
- 34 Daver NG, et al. *Cancer Discov* 2022; 12: 2516-29
- 35 Metzgeroth G, et al. *Blood Adv* 2020; 4: 440-3
- 36 Umino K, et al. *Hematology* 2018; 23: 470-7
- 37 Strati P, et al. *Leuk Lymphoma* 2018; 59: 1672-6
- 38 Gotlib J, et al. *Blood* 2021; 138(Suppl.1): 385
- 39 Roufosse F, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 1397-1405

