

2022

memo – inHaematology SPECIAL ISSUE

Tagungsbericht IHEM 2022

MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIEN: FORTSCHRITTE IN WISSENSCHAFT UND KLINISCHER PRAXIS

Bericht vom 15. IHEM (International Hematology Expert Meeting)
Wien, 5.-7. Mai 2022

IMPRESSUM:

Medieninhaber und Herausgeber: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Wien, Österreich, Tel.: +43(0)1/330 24 15-0, Fax: +43 (0)1/330 24 26, Internet: www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at. **Copyright:** © 2022 Springer-Verlag GmbH Österreich. Springer Medizin ist ein Teil von Springer Nature.

Geschäftsführer: Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber. **Corporate Publishing:** Claudia Aigner. **Layout:** Alexander Svec. **Erscheinungsort:** Wien.

Die Redaktion von „memo, magazine of European Medical Oncology“ übernimmt keine Verantwortung für diese Beilage.

Der Herausgeber übernimmt keine rechtliche Haftung oder Verantwortung für die Richtigkeit, Vollständigkeit oder Nützlichkeit der hierin bereitgestellten Informationen oder Meinungen. Der Herausgeber, seine Vertreter und Mitarbeiter haften nicht für Verluste oder Schäden, die direkt oder indirekt aus dem Besitz, der Veröffentlichung, der Verwendung oder dem Vertrauen auf die aus diesem Bericht gewonnenen Informationen entstehen. Sie werden in gutem Glauben ohne ausdrückliche oder stillschweigende Gewährleistung bereitgestellt.

Die Bezugnahme auf ein bestimmtes kommerzielles Produkt oder eine bestimmte Dienstleistung impliziert keine Billigung oder Empfehlung durch den Herausgeber. Alle Artikel werden einem Peer-Review unterzogen und sind vor kommerziellen Einflüssen geschützt.

Mit freundlicher Unterstützung von AOP Health.

Die englische Originalfassung wird als Beilage in memo 3/22 erscheinen.

Inhaltsverzeichnis

- 3 Molekulare Pathogenese der myeloproliferativen Neoplasien (MPN)
- 4 Essentielle Thrombozythämie
- 5 Frühe Intervention bei Polycythaemia vera – Krankheitsmodifikation als Ziel
- 7 Polycythaemia vera: Patientenfälle
- 9 Chronische myeloische Leukämie (CML) – Ein Überblick
- 10 Entzündung bei COVID-19 und Ähnlichkeiten mit MPN
- 11 Andere MPN

Lecture Board:

A. Alvarez-Larrán, MD, Hospital Clínic de Barcelona, Spain
Tiziano Barbui, MD, Clinical Research Foundation, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy
Andreas Burchert, MD, University Hospital Marburg, Germany
Veronika Buxhofer-Ausch, MD, Ordensklinikum Linz – Elisabethinen, Linz, Austria
Michael Doubek, MD, PhD, University Hospital Brno and Masaryk University, Czech Republic
Miklós Egyed, MD, Somogy County Kaposi Mor Teaching Hospital, Kaposvár, Hungary
Angela G. Fleischman MD, PhD, UC Irvine Health, Irvine, California
Heinz Gisslinger, MD, Department of Internal Medicine I, Medical University of Vienna, Austria
Joanna Góra-Tybor, MD, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw, Poland
Joachim Göthert, MD, Universitätsklinikum Essen, Germany
Martin Griesshammer, MD, Johannes Wesling Klinikum Minden, Germany
Antónia Hatalová, MD, Clinic of Hematology and Transfusiology, Bratislava, Slovakia
Jean-Jacques Kiladjian, MD, Hôpital Saint-Louis, Université de Paris, France
Maria Krauth, MD, Department of Internal Medicine I, Medical University of Vienna, Austria
Rajko Kušec, MD, PhD, Dubrava university hospital, University of Zagreb School of medicine, Croatia
Ann M. Mullally, MD, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA
Sotirios G. Papageorgiou, MD, PhD, Attikon University Hospital, Athen, Greece
Francesco Passamonti, MD, University of Insubria, Varese, Italy
Philippe Schafhausen, MD, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
Jiří Schwarz, MD, Institute of Hematology and Blood Transfusion Prague, Czech Republic
Radek C. Skoda, MD, University of Basel, Switzerland
Thamer Sliwa, MD, Hanusch Krankenhaus, Vienna, Austria
Frank Stegelmann, MD, Medical University, Ulm
Dominik Wolf, MD, Medical University of Innsbruck, Austria

Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

das 15. Internationale Hämatologie-Expertentreffen (IHEM) wurde von CEMPO als hybride Konferenz vom 5. bis 7. Mai 2022 durchgeführt und bot den über 400 Teilnehmern aus 20 Ländern die Möglichkeit, in zahlreichen anregenden Vorträgen neue Perspektiven zur Behandlung von myeloproliferativen Neoplasien (MPN) kennenzulernen.

Patienten mit MPN, insbesondere mit Polycythaemia vera (PV) und essenzieller Thrombozythämie (ET), leiden an langwierigen, chronischen, langsam fortschreitenden Erkrankungen und benötigen wirksame und sichere lebenslange Therapiekonzepte, die gleichzeitig auch eine gute Lebensqualität bieten. Die Einführung von pegylierten Interferonen für die MPN-Therapie brachte einen großen Fortschritt bei der Verträglichkeit im Vergleich zu nicht-pegylierten Interferonen, und diese Wirkstoffe werden heute aufgrund des mittlerweile fundierteren Verständnisses für ihr krankheitsmodifizierendes Potenzial immer wichtiger.

Dieser Bericht bietet eine Zusammenfassung der IHEM 2022 Vorträge mit dem Schwerpunkt molekulare Mechanismen von MPN, klinische Aspekte und Patientenfälle.

Weitere Themen mit möglicher Relevanz für die kommenden Jahre sind unter anderem Kombinationstherapien, die verbesserte Individualisierung bei zielgerichteten Therapien sowie die passgenaue Therapiewahl anhand von Patienteneigenschaften. Da MPN-Erkrankungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen gemeinsame Risikofaktoren haben, wie etwa Rauchen, könnte eine sehr frühe Behandlung - noch bevor die Erkrankung sich manifestiert - ein Ansatz mit großem Nutzen für die Gesundheit sein.



© IntMedCom

*Univ.-Prof. Dr. Heinz Gisslinger
Vorsitzender des Wissenschaftlichen
Ausschusses
CEMPO-Vorsitzender*



Mit freundlicher Unterstützung von AOP Health.

Molekulare Pathogenese der myeloproliferativen Neoplasien (MPN)

MPN sind durch eine anomale klonale Proliferation in einer oder mehreren hämatopoetischen Zelllinien charakterisiert, vornehmlich im Knochenmark. Die den MPN zugrunde liegende Ursache sind Treibermutationen in hämatopoetischen Stammzellen (HSC), insbesondere in den *JAK2*-, *CALR*- und *MPL*-Genen [1]. Doch wird die Expansion der mutierten HSC von zusätzlichen Faktoren getrieben, darunter der persistierenden Entzündung [2].

Inflammation bei MPN: IL-10 im Rampenlicht

MPN-Patienten weisen hohe Spiegel proinflammatorischer Zytokine auf, von denen einige die Symptome der Erkrankung bedingen und auch die Expansion des neoplastischen Klon treiben. Prof. Angela Fleischman (University of California, Irvine) entdeckte, dass MPN-Monozyten eine anhaltende und erhöhte Produktion von TNF nach Stimulation mit TLR-Agonisten zeigen [3]. Die Ursache hierfür sind Defekte im Signaltransduktionsweg des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10, was zu unzureichender Unterdrückung von TNF führt. Ein reduziertes Ansprechen auf IL-10 trägt also zur chronischen Entzündung bei MPN bei.

Darüber hinaus spielt IL-10 eine Schlüsselrolle bei der Proliferation der HSC. Prof. Fleischman präsentierte unveröffentlichte Daten, die zeigen, dass eine Hemmung des IL-10-Rezeptor-Signalwegs in der Maus den Selektionsvorteil von HSC mit der *JAK2*-V617F Mutation (einem Treiber bei vielen MPN) gegenüber Wildtyp-Zellen erhöht. Zukünftige Arbeiten werden untersuchen, ob ein defektes IL-10-Rezeptor-Signaling einer Prädisposition für die Ausbildung von MPN zugrunde liegt.

Darm-Mikrobiom und Diät bei MPN

Prof. Fleischman untersuchte die Rolle des Darm-Mikrobioms bei MPN und fand verminderte Zahlen von Phascol-

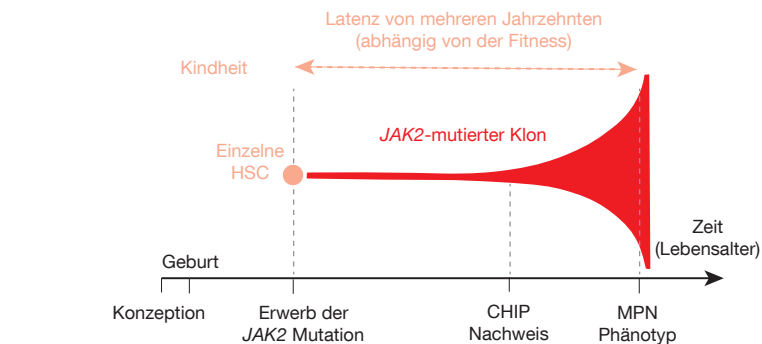


Abbildung: Zeitverlauf der klonalen Evolution von MPN [11]

arctobacterium faecium, einem Bakterium, welches zuvor mit reduzierter Entzündung in Verbindung gebracht worden war [4]. Dies könnte zur chronischen Inflammation, die bei MPN so zentral ist, beitragen.

Nachdem eine mediterrane Diät sich bei metabolischen Erkrankungen, die mit einer chronischen subklinischen Entzündung einhergehen, als vorteilhaft erwiesen hat, wurde eine Pilotstudie bei MPN-Patienten durchgeführt. In der Tat schien die Diät einen günstigen Einfluss auf die Symptomlast bei MPN auszuüben.

Insgesamt scheinen eine Diät oder eine Manipulation des Mikrobioms potenzielle, mit geringem Risiko behaftete Ansätze zur Reduktion der Entzündung bei MPN darzustellen.

Klonale Evolution bei MPN

MPN sind klonale Erkrankungen, die von einer einzelnen HSC ausgehen, welche eine somatische Mutation in einer der drei phenotypischen Treibergene erworben hat. Wie Prof. Radek Skoda (Universität Basel) erläuterte, wird jedoch die *JAK2*-V617F-Mutation oftmals auch in Personen nachgewiesen, die keine MPN haben, sondern eine klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potential (*clonal hematopoiesis of indeterminate potential*, CHIP) [5-8]. Dies weist darauf hin, dass der Erwerb der Treibermutation nicht der limitierende Faktor für den Beginn einer MPN ist.

Die *JAK2*-V617F-Mutation wird oft früh im Leben erworben, wie jüngste

Studien zeigten [9,10] (Abbildung). CHIP kann ca. 5–15 Jahre vor Beginn einer MPN nachgewiesen werden [12], doch die Rate einer Konversion von CHIP zu MPN ist niedrig. Faktoren, welche diese Konversion bestimmen, sind die Entzündung, aber auch eine genetische Prädisposition, der Erwerb zusätzlicher somatischer Mutationen und eine metabolische Umprogrammierung.

Um solche Faktoren zu untersuchen, hat die Gruppe von Prof. Skoda ein Maus-Modell einer *JAK2*-V617F-getriebenen MPN entwickelt, bei dem die monoklonale Erkrankung mittels einer einzelnen HSC ausgelöst wird, was durch Knochenmarkstransplantation in Grenzverdünnung erreichbar ist [13]. Mit Hilfe dieses Modells wurde gezeigt, dass der Verlust des epigenetischen Regulators *EZH2* (welcher auch bei Patienten auftritt) die Initiation einer MPN-Erkrankung fördert [14] – ein Beispiel für eine somatische Mutation, die den Übergang zur MPN erleichtert. Weiterhin wurde in nicht-publizierten Arbeiten gezeigt, dass IL-1 β für die effiziente Initiation einer MPN benötigt wird – ein Beispiel für den Einfluss der Entzündung. Wichtig ist auch, dass sowohl *EZH2* als auch IL-1 β zusätzlich das Fortschreiten zur Myelofibrose in der späten Expansionsphase der MPN fördern.

Bei einer MPN können zusätzliche Mutationen im selben HSC-Klon – vor oder nach der Treibermutation – erworben werden, oder aber in getrennten Klonen [13]. Die Reihenfolge des Erwerbs der Mutationen kann den Phänotyp und

die Entwicklung der Erkrankung beeinflussen. Neue Einzelzell-Technologien erlauben die Bestimmung der klonalen Architektur; dies könnte weitere Informationen bezüglich Risikostratifizierung und Prognose liefern.

Eine interessante Frage ist, ob eine frühe Intervention möglich wäre, mit der sich eine Konversion zur MPN verhindern ließe. Prof. Skoda wies darauf hin, dass hier die niedrige Rate der Konversion ein Problem darstellt: Behandlung

aller CHIP-Patienten würde bedeuten, viele zu behandeln, die nie tatsächlich eine manifeste MPN haben werden. Daher wird die Herausforderung sein, diejenigen zu identifizieren, die ein hohes Risiko für die Konversion tragen. ■

LITERATUR

1 Skoda RC, et al., *Exp Hematol* 2015; 43: 599-608
 2 Fleischman AG, *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 606819
 3 Lai HY, et al. *Blood Adv.* 2019; 3: 122-31
 4 Oliver A, et al. *Microbiol Spectr* 2022 Apr 27: e0003222

5 Xie M, et al. *Nat Med* 2014; 20: 1472-8
 6 Genovese G, et al. *N Engl J Med* 2014; 371: 2477-87
 7 Jaiswal S, et al. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2488-98
 8 Cordua S, et al. *Blood* 2019; 134: 469-79
 9 Van Egeren D, et al. *Cell Stem Cell* 2021; 28: 514-523.e9

10 Williams N, et al. *Nature* 2022; 602: 162-8
 11 Luque Paz D, et al. *Cell Stem Cell* 2021; 28: 359-61
 12 McKerrell T, et al. *Blood Adv* 2017; 1: 968-71
 13 Lundberg P, et al. *Blood* 2014; 123: 2220-8
 14 Shimizu T, et al. *J Exp Med* 2016; 213: 1479-98

Essentielle Thrombozythämie

Die essentielle Thrombozythämie (ET) ist eine myeloproliferative Neoplasie, die durch erhöhte Megakaryopoese im Knochenmark und erhöhte Freisetzung von Thrombozyten ins periphere Blut gekennzeichnet ist. Die therapeutischen Ziele umfassen die Symptomkontrolle, Prävention von Thrombosen und Blutungen, sowie die Minimierung der Krankheitsprogression.

Unerfüllter Bedarf bei der ET

Die Verhinderung oder Verzögerung der Progression ist bei der ET von höchster Bedeutung, insbesondere bei jungen Patienten mit hohem molekularem Risiko. Dr. Alberto Álvarez-Larrán (Hospitał Clínic, Barcelona) zeigte auf, dass die konventionelle Therapie durch Zytoreduktion und gegen Thrombozyten gerichtete Behandlung vor allem für die ET mit heterozygoter *JAK2*-Mutation geeignet ist. Doch gemäß Next-Generation-Sequencing (NGS)-Analyse, haben nur ca. 50% der ET-Patienten eine *JAK2*-positive Erkrankung (**Tabelle**) [1]. Daher liefert NGS nützliche Information bezüglich der Prognose und könnte helfen, die Therapie zu personalisieren.

Dr. Álvarez-Larrán forderte die Definition von Behandlungsalgorithmen und Therapiezielen für die dreifach-negative ET. Insbesondere für *TP53*- und Chromatin- bzw. Spliceosom-mutierte ET würden neue Therapien benötigt.

Patienten mit *CALR*-mutierter ET sind jünger und haben häufiger eine extreme Thrombozytose sowie höhere Raten der Progression zur Myelofibrose.

TABELLE:

ET – Molekulare Klassifikation

Genotyp	Häufigkeit (%)
Heterozygot <i>JAK2</i>	45
Homozygot <i>JAK2</i>	< 5
<i>CALR</i> -positiv	20
<i>MPL</i> -positiv	5
<i>TP53</i> -Inaktivierung/Aneuploidie	< 2
Spliceosom/Chromatin Mutation	8
Andere Treibermutation	< 5
Keine bekannte Treibermutation	10

Diese Erkrankung könnte als eigene Entität betrachtet werden, mit unterschiedlichen Zielen und Bedürfnissen hinsichtlich der Therapie. Für Hochrisiko-ET-Patienten empfehlen die Leitlinien des European LeukemiaNet (ELN) die zytoreduktive Therapie [2]. Dr. Álvarez-Larrán merkte jedoch an, dass bei *CALR*-positiver Erkrankung die Zeit bis zur kompletten hämatologischen Remission (CHR) länger und die Dauer der CHR kürzer ist [3]. Ein Targeting der *CALR*-mutierten MPN-Vorläuferzellen mit einem gegen Neopeptide gerichteten monoklonalen Antikörper könnte in der Zukunft eine neue therapeutische Strategie darstellen [4].

Behandlung der ET

Prof. Rajko Kušec (Dubrava University Hospital, Zagreb) wies darauf hin, dass man sorgfältig zwischen der ET einerseits und der präfibrotischen PMF und

maskierten PV andererseits unterscheiden muss. Vor Beginn der Behandlung einer neu diagnostizierten ET muss das Risiko für Thrombosen und Blutungen abgeschätzt werden, z.B. mit Hilfe des rIPSET-Scores [5]. Um das Thromboserisiko bei ET zu reduzieren ist die Absenkung der Thrombozytenzahl essentiell [6]. Das Behandlungsziel der Zytoreduktion sollte im Allgemeinen auf $<400 \times 10^9/L$ festgelegt werden, doch kann im Falle einer Intoleranz gegenüber die Zellzahl reduzierenden Medikamenten ein Wert von $600 \times 10^9/L$ zugelassen werden. Die Erstlinientherapie bei Hochrisiko-ET-Patienten ist gemäß der ELN-Leitlinien Hydroxyurea (HU), Interferon (IFN)- α [7] oder Anagrelid [8]. Prof. Kušec illustrierte seine Behandlungsstrategie anhand einiger Patientenfälle:

- Eine *JAK2*-positive ET-Patientin wurde im Alter von 34 Jahren mit niedrigem rIPSET-Score diagnostiziert; sie ist symptomfrei und ohne Begleiterkrankungen, und kommt seit 13 Jahren gut mit Acetylsalicylsäure (ASA) aus.
- Eine *JAK2*-positive ET-Patientin, mit 75 Jahren diagnostiziert mit hohem rIPSET-Score und mehreren Komorbiditäten, wurde seit nunmehr sechs Jahren mit HU behandelt (beginnend ein Jahr nach der Diagnose), um die Thrombozytenzahl zu kontrollieren.
- Ein männlicher Patient mit *CALR*-mutierter ET (41 Jahre bei Diagnosestellung) mit extremer Thrombozytose wurde mit Anagrelid behandelt, was eine stetige Abnahme der Plättchenzahl bewirkte. Nach einer COVID19-In-

fektion (CVI) stieg die Thrombozytenzahl wieder an, was mit Berichten über eine Zunahme des Risikos für venöse Thrombosen bei ET infolge der Infektion im Einklang steht [9].

- Bei hämatologisch stabilen Patienten können die Symptome wechselhaft sein, beeinflusst durch andere Gesundheitsprobleme. Prof. Kušec nannte das Beispiel eines Patienten dessen ET-Symptome durch eine CVI zunahm, und hob die Wichtigkeit der Erfassung der Symptome durch einen einfachen Fragebogen hervor [10].

- Einer *JAK2*-positiven Patientin mit Venenthrombose im Splanchnikusgebiet aber normalen Blutzellwerten wurde keine zytoreduktive Therapie gegeben, denn der Nutzen der Zytoreduktion in solchen Patienten ist ungewiss. Ungefähr die Hälfte der Patienten entwickeln keine manifeste MPN, und der klinische Verlauf ist meist indolent [11].

Abschließend betonte Prof. Kušec, dass es wesentlich ist, die Patienten über ihre Krankheit zu unterrichten und eine gute Kommunikation zu etablieren, die den

Bedürfnissen und Erwartungen des Patienten gerecht wird. ■

LITERATUR

- Grinfeld J, et al. *N Engl J Med* 2018; 379: 1416-30
- Álvarez-Larrán A, *Lancet Haematol* 2021; 8: e658-65
- Álvarez-Larrán A, et al. *Br J Haematol* 2021; 192: 988-96
- Tvorogov D, et al. *EMBO Rep* 2022; 23: e52904
- Barbui T, et al. *Blood Cancer J* 2015; 5: e369
- Schwarz J, et al. *Eur J Haematol* 2016; 96: 98-106
- Barbui T, et al. *Leukemia* 2018; 32: 1057-69
- Buxhofer-Ausch V, et al. *Wien Klin Wochenschr* 2021; 133: 52-61
- Barbui T, et al. *Leukemia* 2022; 36: 897-900
- Emanuel RM, et al. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4098-103
- Finazzi G, et al. *Blood Cancer J* 2018; 8: 64

Frühe Intervention bei Polycythaemia vera – Krankheitsmodifikation als Ziel

Polycythaemia vera (PV) ist durch eine unregulierte maligne Proliferation hämatopoetischer Stammzellen charakterisiert, was zu erhöhten Zahlen an Erythrozyten im Blut führt und in ca. 50% der Fälle auch zu Leukozytose und Thrombozytose. Die Myeloproliferation wird durch genetische Veränderungen getrieben, wobei die Mutation V617F in der *JAK2*-Tyrosinkinase alleine ausreicht, um die PV auszulösen. Mit dem Alter steigt die Häufigkeit zusätzlicher Mutationen, die zur PV beitragen [1].

Differenzierung *JAK2*-V617F-mutierter HSCs

Was ist der Einfluss von *JAK2*-V617F auf die native Hämatopoese des Menschen? Diese Frage wurde von Dr. Ann Mullally (Dana Farber Cancer Institute, Boston) durch Einzelzell-Profilierung von HSCs aus MPN-Patienten adressiert [2]. Die Analyse ergab, dass die somatische Mutation eigentlich nur in einer einzelnen HSC auftritt, Jahrzehnte vor der Diagnose einer MPN. *JAK2*-V617F erhöht die Expansionsrate der HSCs in MPN-Patienten, was eine erhöhte Fitness der malignen Zellen in der nativen Hämatopoese bedeutet. Darüber hinaus induziert *JAK2*-V617F eine Tendenz zur Differenzierung in Richtung Megakaryozyten/Erythrozyten, was zu einer erhöhten Produktion der jeweiligen Vorläuferzellen führt. Der Anteil des *JAK2*-mutierten Allels variiert stark in den verschiedenen myeloiden Kompartimenten

innerhalb eines Patienten [2]. Auch reflektiert der Anteil des Allels im peripheren Blut nicht den Anteil in den HSCs.

Zielgerichtete zytoreduktive Therapie

Eine zielgerichtete Depletion *JAK2*-mutierter HSCs kann mit einer *IFN-α*-Therapie erreicht werden. Eine aktuelle Studie von Dr. Mullally untersuchte das molekulare Ansprechen auf *IFN-α* bei *JAK2*-mutierter verglichen mit *CALR*-mutierter MPN [3]. Bei *JAK2*-positiven Patienten mit CHR trat eine signifikant höhere Reduktion der V617F-Allellast auf, im Vergleich mit jenen, die keine CHR erreichten. Im Gegensatz dazu wurde bei Patienten mit *CALR*-Mutation die Allellast durch die *IFN-α*-Therapie nicht wesentlich beeinflusst, unabhängig vom hämatologischen Ansprechen. Dies zeigt eine spezifische molekulare Wirkung von *IFN-α* bei *JAK2*-mutierter Erkrankung.

Die Studie untersuchte auch das Auftreten neuer Mutationen während zwei Jahren der *IFN-α*-Therapie [3]. DNMT3A-mutierte Klone bzw. Subklone erschienen unter der *IFN-α*-Behandlung und waren bei denjenigen Patienten angereichert, die keine CHR erreichten.

Leitlinien für die zytoreduktive Therapie

Bis vor kurzem wurde die zytoreduktive Therapie bei PV nur für Hochrisiko-Pa-

tienten empfohlen, nicht jedoch bei niedrigem Risiko (d.h. Lebensalter <60 und bislang kein Auftreten von Thrombosen). Doch ist das Risiko für Thrombosen auch bei Niedrigrisiko-PV erhöht verglichen mit der Population ohne MPN [4], und die Phlebotomie alleine ist in der klinischen Praxis nicht geeignet, den Hämatokrit (HCT) dauerhaft im Zielbereich (<45%) zu halten [5]. Zudem muss das Vorliegen von Leukozytose und Thrombozytose bei vielen PV-Patienten und die Symptomlast durch die Erkrankung berücksichtigt werden [6]. Wie Prof. Tiziano Barbui (Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo) berichtete, empfiehlt das European LeukemiaNet (ELN) daher jetzt die zytoreduktive Therapie auch für bestimmte Subgruppen von Niedrigrisiko-PV-Patienten (**Kasten**) [7].

ZYTOREDUKTIVE THERAPIE BEI PV MIT NIEDRIGEM RISIKO [7]

Empfohlen bei ...

- geringer Toleranz gegenüber der Phlebotomie
- unzureichender Hämatokrit-Kontrolle durch die Phlebotomien (Bedarf ≥ 6 /Jahr)

Zu erwägen bei ...

- progressiver Leukozytose
- extremer Thrombozytose
- hoher Symptomlast
- relevantem kardiovaskulären Risiko

Therapiewahl zur Zytoreduktion

Niedrigrisiko-PV-Patienten, welche die Kriterien zur zytoreduktiven Therapie erfüllen, sollten wie von den aktualisierten ELN-Leitlinien empfohlen mit IFN- α behandelt werden [7]. Zur Unterstützung zeigte Prof. Barbui die Zwischenauswertung einer Phase-2-Studie, die eine Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b (RopegIFN, BESREMI[®]) mit Phlebotomie bei Niedrigrisiko-PV-Patienten verglich [8]. RopegIFN lieferte einen signifikanten Vorteil sowohl hinsichtlich HCT-Kontrolle als auch Krankheitsprogression. Darüber hinaus führte die RopegIFN-Therapie zur Normalisierung der Zahl weißer Blutkörperchen (WBC) und Plättchen, sowie zur Verbesserung der PV Symptome und zur statistisch signifikanten Reduktion der *JAK2*-V617F-Allellast nach einem Jahr der Behandlung.

Des Weiteren sind die Ergebnisse der wegweisenden Phase-3-Studien PROUD-PV und CONTINUATION-PV zu berücksichtigen: hier war der Anteil der Patienten, die eine lang-anhaltende CHR erreichten, mit RopegIFN höher als mit HU [9]. Besonders beeindruckend war die stetige Abnahme der *JAK2*-V617F-Allellast unter RopegIFN, bei gleichzeitiger Zunahme in der Kontrollgruppe (**Abbildung**) [10].

Wie Prof. Barbui berichtete, empfiehlt die Expertenkommission des ELN für Hochrisiko-PV-Patienten den Beginn einer zytoreduktiven Therapie mit RopegIFN oder HU in der Erstlinie. Für die Zweitlinie wird Ruxolitinib oder RopegIFN empfohlen, wobei Lebensalter, die Milzgröße, die Symptome, eine Vorgeschichte von Hautkrebs und die Präferenz des Patienten zu berücksichtigen sind.

RopegIFN-Therapie: Praktische Erwägungen

RopegIFN ist zugelassen für die Monotherapie bei Erwachsenen mit PV ohne symptomatische Splenomegalie [11]. Wie Prof. Martin Griesshammer (Johannes Wesling Klinikum, Minden) ausführte, schätzen die Kliniker diese breite Indikation. Jedoch ist ein sorgfältiges Management des Einsatzes von RopegIFN erforderlich, vor allem, wenn auch mehr Niedrigrisiko-PV-Patienten damit behandelt werden.

Empfohlene Dosierungsschemata von RopegIFN sind in der **Tabelle** aufgeführt. Wenn einmal eine Stabilisierung der hä-

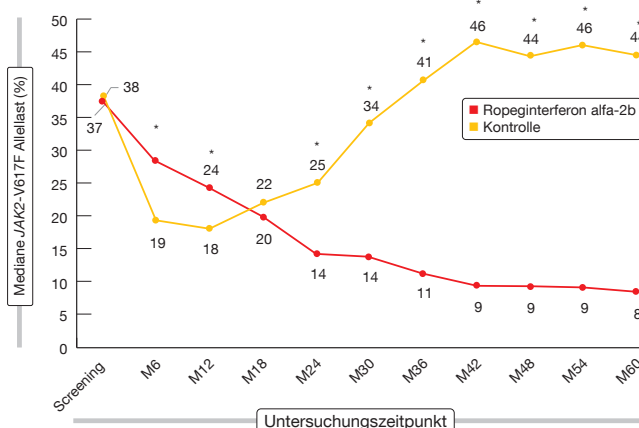


Abbildung: Mediane *JAK2*-V617F Allellast der PROUD-PV/CONTINUATION-PV Patienten [10]

matologischen Parameter erreicht ist, soll die q2w-Dosierung für mindestens 1,5 Jahre beibehalten werden. Danach kann die Dosis angepasst werden und/oder das Intervall verlängert werden. Für ältere Patienten ist eine Anpassung der Anfangsdosis nicht notwendig [12].

Bezüglich der Nebenwirkungen von RopegIFN, hob Prof. Griesshammer die folgenden Aspekte heraus:

- Eine IFN- α -Therapie kann hepatotoxische Effekte hervorrufen. Die Leberenzyme sollten regelmäßig überwacht werden, doch milde Erhöhungen sind kein Anlass zur Beunruhigung.
- Im Falle einer schweren Niereninsuffizienz sollte eine reduzierte Anfangsdosis von RopegIFN verwendet werden; nur eine terminale renale Insuffizienz stellt eine Kontraindikation dar.
- Hypo- und Hyperthyreose und Thyroiditis treten unter RopegIFN relativ häufig auf. In erster Linie sollte deshalb TSH überwacht werden; wenn es sich normalisiert hat, kann die RopegIFN-Therapie fortgesetzt werden.
- Kontraindikationen für IFN- α sind:
 - ▶ schwere psychiatrische Störungen (schwere Depression, Suizidalität)
 - ▶ schwere vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen und rezenter Schlaganfall oder Myokard-Infarkt

Autoimmunerkrankungen

- In seltenen Fällen wurden schwere Augenerkrankungen unter einer IFN- α -Therapie beobachtet. Eine Kontrolle durch den Augenarzt im Vorhinein ist ratsam, wenn der Verdacht auf eine Netzhauterkrankung besteht.

Zusammenfassend konstatierte Prof. Griesshammer, dass RopegIFN effektiv, sicher und gut verträglich ist. In der klinischen Praxis muss man unerwünschte Wirkungen im Auge behalten, welche die Leber, die Schilddrüse, das zentrale Nervensystem, die Haut und das Immunsystem betreffen können. Wichtig ist zu bemerken, dass eine sorgfältige Dosierung sich auf die Dauer bezahlt macht.

Prof. Griesshammer zeigte einige Beispiele, wie die Gesamtsituation der PV-Patienten zu bedenken ist, wenn therapeutische Entscheidungen zum Einsatz von RopegIFN zu treffen sind:

- Eine 22-jährige, neu diagnostizierte PV-Patientin mit symptomatischer Portalvenenthrombose, Hepatopathie und moderater Splenomegalie.
 - ▶ In diesem Fall wurde sofort mit einer Antikoagulation begonnen. Des Weiteren wurde anfangs HU zur Stabilisierung gegeben, jedoch nach drei Monaten auf RopegIFN gewechselt.

TABELLE:

Empfohlene Dosierung von RopegIFN

Vorherige zytoreduktive Therapie	RopegIFN-Dosierung
Keine	Individuelle Steigerung: mit 100 μ g q2w beginnen, schrittweise auf 50 μ g erhöhen; max. 500 μ g q2w
HU	Beginnen mit 50 μ g q2w, schrittweise erhöhen; parallel dazu HU ausschleichen, wie angemessen
Anderes pegyliertes IFN- α	Monatliche Dosis des anderen pegylierten IFN- α mit 0,7 multiplizieren

- Eine 33-jährige PV-Patientin mit rezenter zerebraler Ischämie. Schwere Raucherin mit Bluthochdruck und M. Basedow sowie schwankender Adhärenz.
 - ▶ Mit diesem Profil ist die Patientin keine gute Kandidatin für RopogIFN, und die HU- Therapie wurde beibehalten.
- Ein 65-jähriger männlicher PV-Patient, seit einem Jahr unter RopogIFN (200 µg q2w), entwickelt eine milde Depression, Eosinophilie (unbekannter Ursache) und Zeichen von Autoimmunität.
 - ▶ In diesem Fall wurde die Dosis reduziert auf 50 µg q2w, dann q3-4w. Die PV blieb damit weiter gut kontrolliert. ■

LITERATUR

1 Grinfeld J, et al. N Engl J Med 2018; 379:1 416-30
 2 Van Egeren D, et al. Cell Stem Cell 2021; 28: 514-523.e9
 3 Knudsen TA, et al. Blood Adv 2022; 6: 2107-19
 4 Barbui T, et al. Blood 2017; 129: 1226-27

5 Barbui T, et al. Am J Hematol 2017; 92: 1131-36
 6 Scherber RM, et al. Leuk Lymphoma. 2017; 58: 1481-7
 7 Marchetti M, et al. Lancet Haematol 2022; 9: e301-11
 8 Barbui T, et al. Lancet Haematol 2021; 8: e175-84

9 Gisslinger H, et al. Lancet Haematol 2020; 7: e196-e208
 10 Kiladjian JJ, et al. Leukemia 2022; doi: 10.1038/s41375-022-01528-x
 11 BESREMI® Summary of Product Characteristics
 12 Gisslinger et al. Hemasphere 2020; 4: e485

Polycythaemia vera (PV): Patientenfälle

RopogIFN bei Niedrigrisiko-PV – Akademische Frage oder Realität?

Dr. Philippe Schafhausen (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) adressierte diese Frage durch Vorstellung zweier Patientenfälle:

- Ein im Alter von 41 Jahren mit PV diagnostizierter Patient ohne Thrombosen in der Vorgeschichte (als ‚Niedrigrisiko‘ kategorisiert) jedoch symptomatisch (Nachtschweiß, Tinnitus, Kopfschmerz, Juckreiz) wurde anfangs mit Phlebotomie und niedrig-dosiertem Aspirin behandelt. Ein halbes Jahr später war der HCT immer noch >45%, und die Symptome persistierten trotz Phlebotomie alle vier Wochen. Deshalb wurde eine zytoreduktive Therapie mit pegyliertem IFN-α begonnen. Nach sechs Monaten musste die Therapie jedoch wegen Nebenwirkungen beendet werden (Depression, Fatigue), und der Patient wurde auf HU umgestellt. Nach mehr als zwei Jahren unter HU dauerten die Symptome trotz guter HCT-Kontrolle an, und es wurde auf Ruxolitinib gewechselt. Ruxolitinib kontrollierte den HCT gut, doch WBC und Plättchenzahl stiegen an, und auch manche Symptome traten weiterhin auf. Letztlich, nach fast zwei Jahren, wurde der Patient auf RopogIFN umgestellt, welches die Blutzellzahlen gut kontrollierte und eher zu einer Verbesserung der Symptome über die letzten ca. 2,5 Jahre führte.

- Ein weiterer Niedrigrisiko-PV-Patient erhielt drei Jahre nach der Erstdiagnose im Alter von 37 Jahren eine zytoreduktive Therapie wegen häufigen Bedarfs an Phlebotomie und aufgrund von Symptomen. Auch er durchlief eine Sequenz von Therapien: von pegyliertem IFN-α zu HU zu Ruxolitinib, und wieder zurück zu IFN-α. Ruxolitinib wurde wegen geplanter Vaterschaft beendet. Schlussendlich wurde der Patient auf RopogIFN umgestellt, hatte dann einen gut kontrollierten HCT über die letzten zwei Jahre und ist jetzt seit sieben Monaten Phlebotomie-frei.

Dr. Schafhausen stellte fest, dass es auch in der Gruppe der PV-Patienten mit niedrigem Risiko Fälle gibt, die eindeutig einer zytoreduktiven Therapie bedürfen. Jedoch sind die etablierten Risikofaktoren (Alter, Thromboembolie) alleine nicht ausreichend für eine differenzierte Therapieentscheidung. Im Hinblick darauf ist eine Validierung zusätzlicher derzeit diskutierter Parameter notwendig (Leukozytose, Thrombozytose, JAK2-Allellast, kardiovaskuläre Risikofaktoren etc.), um die Therapiestrategie zu optimieren.

Suboptimales Ansprechen auf HU

Dr. Sotirios Papageorgiou (Universität Athen) präsentierte den Fall eines PV-Patienten, der im Alter von 58 Jahren diagnostiziert wurde, und etwa fünf Jahre

später wegen steigendem Bedarf an Phlebotomien mit HU behandelt wurde. Nach sechs Monaten unter HU erschien das Ansprechen suboptimal: der Patient benötigte weiterhin regelmäßige Phlebotomien, um die hämatologische Kontrolle aufrecht zu erhalten, hatte eine vergrößerte Milz und entwickelte Symptome. Daher wurde HU abgesetzt und RopogIFN begonnen. Nach vier Monaten hatten sich die Blutzellzahlen normalisiert und keine weiteren Phlebotomien wurden benötigt.

Nach zehn Monaten unter RopogIFN klagte der Patient über Fatigue und Konstipation; der TSH-Wert war erhöht. Wegen der dann festgestellten Hypothyreose wurde RopogIFN zeitweise abgesetzt. Nachdem die Schilddrüsenunterfunktion unter oralem Thyroxin abgeklungen war, wurde RopogIFN erneut begonnen.

In jüngster Zeit sind die Blutzellzahlen normal, der Patient benötigt keine Phlebotomie und ist frei von Symptomen. Die JAK2-V617F-Allellast ist auf nur noch 8,2% reduziert (von ca. 42% vor drei Jahren).

Dieser Fall illustriert die Sicherheit und Wirksamkeit von RopogIFN, und die Unabhängigkeit des CHR und des molekularen Ansprechens von einer HU-Vorbehandlung (im Einklang mit den Daten der Phase-3-Studien) [1].

Therapieumstellungen wegen Nebenwirkungen

Dr. Thamer Sliwa (Hanusch-Krankenhaus, Wien) berichtete von Patienten, die

einen Therapiewechsel auf RopegIFN aufgrund von Nebenwirkungen der Vortherapien benötigten.

Ein 67-jähriger männlicher Patient mit moderater Splenomegalie erfüllte mit erhöhten Werten für Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten und Leukozyten, erniedrigtem Erythropoietin und Nachweis der *JAK2-V617F*-Mutation die Kriterien für eine PV-Diagnose. Die Behandlung wurde mit pegyliertem IFN alfa-2a begonnen. Doch nach rund 2½ Jahren klagte der Patient über Muskelschmerzen, daher wurde die Dosis reduziert. In der Folge entwickelte er aber ein Ekzem, woraufhin nach weiteren drei Monaten das pegylierte IFN alfa-2a abgesetzt und eine achtmonatige Pause der medikamentösen PV-Therapie eingelegt wurde. Wegen gehäuft notwendiger Phlebotomien, die durch den Einsatz von HU nicht reduziert werden konnten, wurde schließlich mit RopegIFN begonnen (anfangs mit 75µg und für die ersten zwei Wochen noch gemeinsam mit HU). Nachdem nach weiteren vier Monaten die Dosis schließlich auf 150µg fixiert war, waren keine Phlebotomien mehr notwendig und der Patient berichtete über keine Beschwerden. Der nach der Therapiepause angestiegene Hämatokrit liegt nun wieder im Normbereich.

Ein 50-jähriger Patient mit Morbus Bechterew wurde mit PV diagnostiziert. Er wies eine Splenomegalie sowie Symptome (Pruritus, Arthralgie) und erhöhte Blutparameter (HCT Hämoglobin, Leukozytose) auf. Bei diesem relativ jungen Patienten wurden mittels NGS zusätzlich zu *JAK2-V617F* panmyeloide „passenger“-Mutationen (*IDH1*, *DNMT3A*) gefunden. Der Pati-

ent wurde anfänglich mit ASA und Phlebotomien behandelt, doch letztere wurde wegen Synkopen nicht toleriert. Daher wurde der Patient auf HU plus pegyliertem IFN alfa-2a umgestellt und nach fünf Monaten auf IFN-Monotherapie. Zwar wurden CHR und Symptomkontrolle erreicht, doch die Spondylitis verschlechterte sich nach einigen Monaten, und der Patient litt unter Arthralgie, was zum Absetzen von IFN zwang. Der Patient wurde daher auf Ruxolitinib eingestellt, mit dem eine Kontrolle von HCT und Symptomen wiedererlangt wurde. Unglücklicherweise hatte der Patient in den zwei folgenden Jahren der Ruxolitinib-Therapie zwei Episoden von Herpes zoster und entwickelte eine Zystitis. Daher wurde der Patient schließlich auf RopegIFN umgestellt (mit vorsichtiger Dosissteigerung, anfangs in Kombination mit HU) – er ist jetzt seit einem Jahr frei von rheumatologischen Symptomen.

Kombinationstherapie

IFN- α und der *JAK1/2*-Inhibitor Ruxolitinib könnten bei der Induktion des Zelltods von Tumorzellen synergistisch wirken und auch die Nebenwirkungen der jeweiligen Monotherapie mildern [3]. Des Weiteren wurde vorgeschlagen, dass Ruxolitinib die inflammatorische Resistenz gegen IFN- α überwinden kann [3]. Im Anschluss an einen ersten Fallbericht zur Kombinationstherapie von IFN- α mit Ruxolitinib [2] wurde dazu eine Phase-2-Studie bei PV- und Myelofibrose-Patienten durchgeführt, viele darunter IFN-intolerant und/oder refraktär [4]. Die

kombinierte Behandlung verbesserte die Zellzahlen rasch und verminderte die *JAK2-V617F* Allelast.

Prof. Heinz Gisslinger (Medizinische Universität Wien) präsentierte den Fall eines PV-Patienten, der bei Diagnose 58 Jahre alt und symptomatisch war. Unter der initialen Therapie mit Phlebotomie und ASA stiegen die Thrombozytenzahlen (**Abbildung**) und die WBC kontinuierlich an. Daher wurde mit zytoreduktiver Therapie begonnen, zunächst mit HU, dann mit pegyliertem IFN- α . Zwar kontrollierten beide Therapien HCT und Blutzellzahlen gut, mussten aber wegen Unverträglichkeit (HU) bzw. Auftreten von Panikattacken (IFN- α) abgesetzt werden. Die Therapie wurde auf Ruxolitinib (5mg bid) umgestellt; unter dieser Behandlung hatte der Patient eine stabilen HCT, doch die WBC waren moderat und die Plättchenzahlen stark erhöht (**Abbildung**). Auch trat eine transitorische ischämische Attacke (TIA) auf, ein Indiz für Ruxolitinib-Resistenz. Daher wurde RopegIFN (100µg q4w) zugefügt, was zu einem Absinken der Plättchen- (**Abbildung**) und der Leukozytenzahl führte. Der Patient war während dieser Kombinationstherapie gänzlich frei von Symptomen, insbesondere die psychiatrischen Symptome traten nicht wieder auf.

Prof. Gisslinger schloss, dass die Kombinationstherapie bei therapieresistenter PV eine vernünftige Option für die Zweitlinie ist. Ruxolitinib mildert die durch IFN ausgelöste Autoimmunität und die psychiatrischen Störungen, während IFN dem immunsuppressiven Effekt von Ruxolitinib entgegenwirkt.

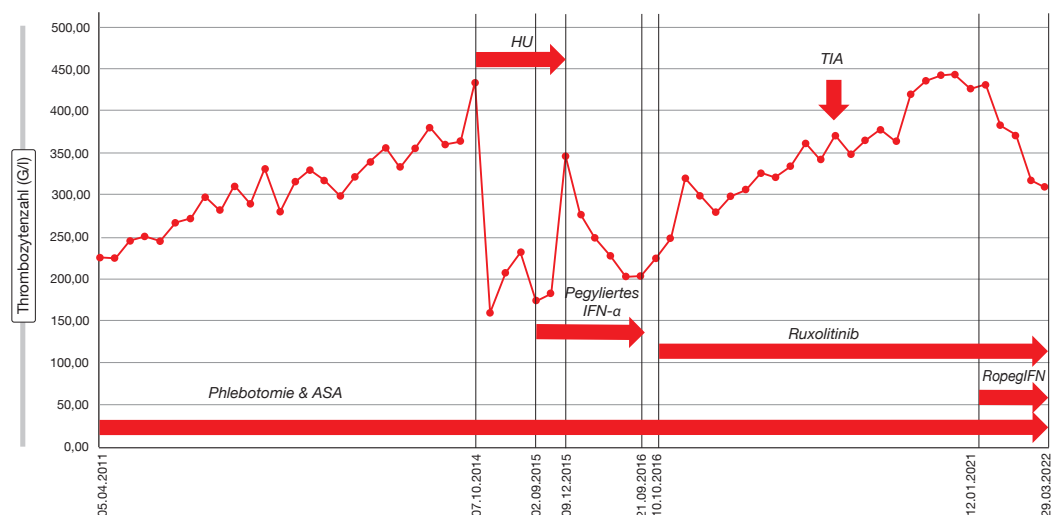


Abbildung: Verlauf der Thrombozytenzahl bei einem PV-Patienten

Wirksamkeit von Interferon bei PV – eine Frage der Dosis?

Dr. Joachim Göthert (Universitätsklinikum Essen) zeigte auf, dass das Ansprechen auf IFN- α bei der PV nicht streng dosisabhängig ist. In einer in vitro-Studie inhibierte RopegIFN die Proliferation von JAK2-mutierten MPN-Zelllinien, doch wurde eine Dosisabhängigkeit im untersuchten Konzentrationsbereich nicht beobachtet [5]. In vivo kann ein ähnliches molekulares und hämatologisches Ansprechen mit recht verschiedenen Dosen in verschiedenen Patienten erreicht werden. Um dies zu veranschaulichen, stellte Dr. Göthert zwei Patienten vor, bei denen eine vergleichbare Abnahme der JAK2-V617F-Allellast nach Behandlung mit RopegIFN-Dosen von 100 μ g q2-3w

und 500 μ g q2w erreicht wurde. Diese Beobachtung wird auch von Daten der Phase-3-Studien von RopegIFN reflektiert, in denen individualisierte Dosierungen im Bereich von 100 bis 500 μ g zur Krankheitskontrolle eingesetzt wurden [6].

Es scheint, dass das Ansprechen auf IFN- α hauptsächlich von verschiedenen endogenen Faktoren bestimmt wird. Insbesondere für genetische Faktoren in der Keimbahn wurde ein Einfluss auf das Ergebnis einer IFN- α -Therapie gezeigt, so für den Diplotyp-Status bezüglich IFN-Lambda 4 (IFNL4) [9]. Weiters mögen immunologische Determinanten eine Rolle spielen; beispielsweise wurde gezeigt, dass das Vorliegen von Anti-IFN-Antikörpern bei MPN-Patienten das molekulare und hämatologische Ansprechen stark beeinflussen kann [8]. Schließlich kann die plei-

otrope Wirkung von IFN- α (Einfluss auf den Zellzyklus der HSC, Induktion von Apoptose, Unterdrückung der Megakaryopoese, Hemmung des Zellwachstums und der Angiogenese) erklären, warum seine Wirkung sich über einen weiten Dosisbereich erstreckt [9]. ■

LITERATUR

- 1 Gisslinger H, et al. ASH Annual Meeting 2021, abstr. 3660
- 2 Björn ME, et al. Leuk Res Rep 2014; 3: 73-5
- 3 Silver RT. Haematologica 2020; 105: 2190-1
- 4 Sørensen AL, et al. Haematologica 2020; 105: 2262-72
- 5 Verger E, et al. Blood Cancer J 2018; 8: 94
- 6 Gisslinger H, et al. Lancet Haematol 2020; 7: e196-e208
- 7 Jäger R, et al. Blood. 2021; 137: 387-91
- 8 Aruna & Li L. Med Sci Monit. 2018; 24: 2302-9
- 9 Talpaz M, et al. Ann Hematol 2015; 94 Suppl 2: S195-207

Chronische myeloische Leukämie (CML) – Ein Überblick

TKIs bei der CML – Eine Therapiegrundlage mit Einschränkungen

Beginnend mit dem grundlegenden Erfolg von Imatinib [1] haben Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), welche die onkogene BCR-ABL1-Kinase hemmen, die Therapie der CML in den letzten 20 Jahren revolutioniert. Die Langzeit-Lebenserwartung von CML Patienten in der chronischen Phase (CML-CP) liegt jetzt bei über 80%. Imatinib und die TKI der zweiten Generation (Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib) sind zugelassen zur Erstlinienbehandlung der CML-CP; Ponatinib (und bald auch Asciminib) erweitern das Spektrum für die Zweitlinie und darüber hinaus.

Dr. Frank Stegelmann (Universitätsklinikum Ulm) erklärte, dass mit TKI der zweiten Generation im Vergleich zu Imatinib ein schnelleres und tieferes Ansprechen erreicht wird [2-4], und dass dieser Vorteil sich über viele Jahre erstrecken kann [5,6]. Jedoch müssen für die Primärauswahl eines TKI auch die individuellen Komorbiditäten des Patienten, spezifische Nebenwirkungen der TKI und individuelle Behandlungsziele in Betracht gezogen werden.

Jeder der TKI hat ein typisches Profil von Nebenwirkungen. Man muss sich über die spezifischen unerwünschten Effekte im Klaren sein, z.B. die kardiovaskulären Ereignisse unter Nilotinib-Therapie bei älteren Patienten [5], das Auftreten von Pleuraergüssen unter Dasatinib [3] oder von Diarrhoe unter Bosutinib [4].

Besondere Aufmerksamkeit verdient das Ziel einer behandlungsfreien Remission (treatment-free remission, TFR). TFR kann in ~25–30% aller neu mit CML-CP diagnostizierten Patienten durch ein sorgfältiges Management erreicht werden, benötigt jedoch regelmäßiges Monitoring von BCR-ABL1. Etwa 10–20% mehr Patienten unter Nilotinib oder Dasatinib als unter Imatinib kommen nach fünf Therapiejahren für einen Stopp der Behandlung in Frage [7]. Detaillierte Leitlinien für das Management des Absetzens von TKI sind verfügbar [8].

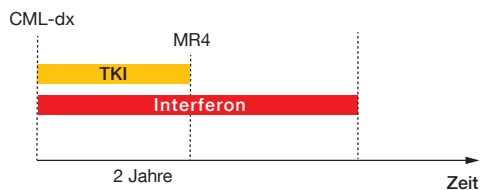
Trotz des Erfolgs der TKI, erfahren 6% der Patienten eine Progression in die Blastenphase. Der Outcome bei CML in fortgeschrittener Phase ist schlecht. Wenn möglich sollten Patienten eine allogene Stammzelltransplantation (SCT) erhalten, nach einem Debulking durch Chemotherapie +/- TKI.

Interferon bei CML – eine kritische Betrachtung der Evidenz

BCR-ABL ist bei der CML die ursächliche genetische Aberration, welche nur die Stammzellen transformiert. Während in CML-Patienten ein dramatisches kurzfristiges Ansprechen auf BCR-ABL Inhibitoren auftritt, bleiben die transformierten Stammzellen in einem ruhenden Zustand lebensfähig, auch in Gegenwart der Inhibitoren [9]. Wie Prof. Andreas Burchert (Universitätsklinikum Marburg) erklärte ist dies der Grund, warum die BCR-ABL1-Inhibition die CML nicht eliminiert, so dass nur ca. 20% aller CML-Patienten schließlich die TKI-Therapie nach langer Behandlungsdauer absetzen können. Das Persistieren der CML unter TKI-Therapie wird durch ein niedriges Expressionsniveau von BCR-ABL1 in Stammzellen [10], Inaktivität der Kinase und Kinase-unabhängiges Überleben ermöglicht.

Wie können diese TKI-insensitiven Stammzellen angegriffen werden? Es wurde gezeigt, dass eine nachhaltige Remission nach Inaktivierung von BCR-ABL1 von einer intakten Immunantwort des Wirtes abhängt [11]. IFN- α induziert

TIGER: Interferon nach IFN/TKI-Kombination



ENDURE: Interferon-Erhaltungstherapie nach TKI-Stopp

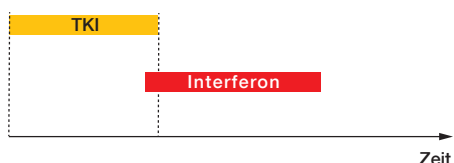


Abbildung:
Gestaltung der Studien TIGER und ENDURE

und erhält die T-Zellimmunität, und es induziert auch die Apoptose von Stammzellen, die sich im Zellzyklus befinden – könnte es also hier von Nutzen sein? Klinische Daten zeigen, dass IFN- α bei der CML eigentlich recht wenig wirksam ist, mit Raten des kompletten Ansprechens von nur 5–20%. Doch wenn die

IFN-Therapie in Patienten mit komplettem Ansprechen beendet wird, erfolgt der Verlust der Response sehr langsam; ein niedriges Niveau von minimaler Resisterkrankung ist hier mit einer andauernden Remission verbunden [12].

Prof. Burchert schloss daraus, dass durch die IFN- α -Therapie eine immunologische Kontrolle der CML erlangt werden könnte. Tatsächlich haben CML-Patienten mit tiefem molekularem Ansprechen wiederhergestellte Immuneffektoren und verminderte Suppressoren [13]. Zusammengefasst führt dies zu dem Konzept, TKI und IFN- α von vornherein zu kombinieren, um von ihrer komplementären Wirkungsweise (Tumorreduktion und Immunstimulation) zu profitieren.

Erhöhte molekulare Ansprechraten durch Kombination von TKI und IFN- α wurden bereits in zwei klinischen Studien dokumentiert [14,15], und verbesserte Raten des erfolgreichen Absetzens von TKI nach vorheriger Gabe von IFN wurden in einer kleinen Studie beobachtet [16]. Eine große multizentrische prospektive Studie (TIGER) von Nilotinib plus IFN- α gefolgt von IFN- α -Erhaltungstherapie bei neu diagnosti-

zierten CML-Patienten läuft derzeit in Deutschland, mit TFR als primären Endpunkt (**Abbildung**). Des Weiteren untersucht die laufende ENDURE-Studie, ob eine Erhaltungstherapie mit RopegIFN die Chance auf TFR nach Absetzen der TKI-Monotherapie erhöht (**Abbildung**) – auch um daraus zu lernen, ob die IFN-Erhaltungstherapie ausreichend ist, um die Immunüberwachung bei CML zu verbessern. ■

LITERATUR

- 1 O'Brien SG, et al. N Engl J Med. 2003 Mar 13;348: 994-1004
- 2 Saglio G, et al. N Engl J Med. 2010; 362: 2251-9
- 3 Kantarjian H, et al. N Engl J Med 2010; 362: 2260-70
- 4 Cortes JE, et al. J Clin Oncol 2018; 36: 231-7
- 5 Kantarjian HM, et al. Leukemia 2021; 35: 440-53
- 6 Cortes JE, et al. J Clin Oncol 2016; 34: 2333-40
- 7 Laneville P. Curr Treat Options Oncol 2018; 19: 15
- 8 Hochhaus A, et al. Leukemia 2020; 34: 966-84
- 9 Graham SM, et al. Blood 2002; 99: 319-25
- 10 Kumari A, et al. Blood 2012; 119: 530-9
- 11 Rakhra K, et al. Cancer Cell 2010; 18: 485-98
- 12 Hochhaus A, et al. Blood. 2000; 95: 62-6
- 13 Hughes A, et al. Blood 2017; 129: 1166-76
- 14 Nicolini FE et al., Lancet Haematol 2015; 2: e37-46
- 15 Hjorth-Hansen H et al., Leukemia 2016; 30: 1853-60
- 16 Burchert A, et al. J Clin Oncol 2010; 28: 1429-35

Entzündung bei COVID-19 und Ähnlichkeiten mit MPN

Prof. Tiziano Barbui (Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo) wies darauf hin, dass die offenkundige Entzündung eine große Rolle bei der Reaktion auf das Coronavirus spielt, was zu COVID-19 führt. Bei MPN ist eine subklinische chronische Entzündung mit der Pathogenese von Thrombosen verbunden [1]. In der Tat tragen Patienten mit MPN, insbesondere jene mit ET, ein hohes Risiko für venöse Thromboembolien während COVID-19 [2], wahrscheinlich wegen des Entzündungsstatus in der Folge der Infektion.

Kürzlich wurde das Verhältnis der Zahlen von Neutrophilen zu Lymphozyten (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) als neuer Prädiktor venöser Thrombosen bei MPN vorgeschlagen [3]. Prof. Barbui präsentierte unveröffentlichte Daten, die eine Assoziation zwischen NLR als zellulärem Entzündungsmarker, dem COVID-19-Status und dem

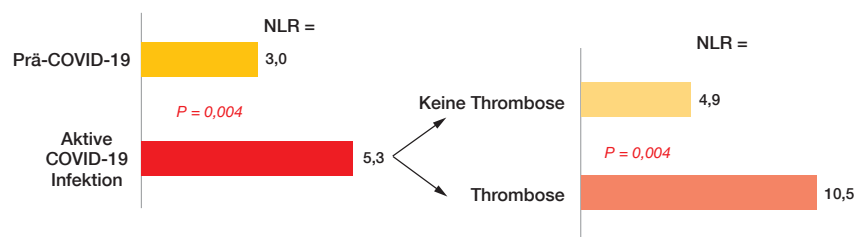


Abbildung: Verhältnis Neutrophile zu Lymphozyten (NLR) und Thrombose bei MPN-Patienten mit COVID-19

Auftreten von Thrombosen bei MPN-Patienten aufzeigen (**Abbildung**). Interessanterweise wurde gezeigt, dass eine erhöhte Bildung von Neutrophil Extracellular Traps (NETs) die Thrombose bei MPN fördert [4], was möglicherweise ein Rational für das erhöhte Thromboserisiko bei erhöhtem NLR liefert.

Wie Prof. Barbui folgerte, weisen diese Daten einen Weg zur Stratifizierung des

Thromboserisikos, und bestätigen darüber hinaus, dass die Entzündung ein relevantes Ziel in der antithrombotischen Therapie bei MPN darstellt. ■

LITERATUR

- 1 Landolfi R, et al. Haematologica 2011; 96: 183-6
- 2 Barbui T, et al. Blood Cancer J. 2021; 11: 21
- 3 Carobbio A, et al. Blood Cancer J. 2022, in press
- 4 Wolach O, et al. Sci Transl Med 2018; 10: eaan8292

Andere MPN

PräPMF – Wohin führt der Weg?

Präfibrotische primäre Myelofibrose (präPMF) wird gemäß der WHO-Kriterien diagnostiziert durch histopathologische Charakterisierung, Ausschluss anderer myeloischer Neoplasien und Gegenwart klonaler Marker. Zusätzlich muss wenigstens eines der Kriterien Anämie, Leukozytose, tastbare Splenomegalie oder LDH-Erhö- tung vorhanden sein [1]. Prof. Heinz Gisslinger (Medizinische Universität Wien) führte aus, dass das Gesamtüberleben (overall survival, OS) und das Leukämie- und Myelofibrose-freie Überleben bei präPMF kürzer als bei ET ist, wohingegen es keinen Unterschied in der Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse gibt [2].

Die Histopathologie erlaubt zwischen präPMF und ET zu differenzieren. Auch unterscheiden sich die klinischen Kriterien: Anämie, Leukozytose, erhöhte LDH, Splenomegalie und ihre Kombinationen sind bei präPMF signifikant häufiger anzutreffen [3]. Darauf basierend wurde ein diagnostischer Score für die Differenzierung von präPMF und ET entwickelt [4]. Des Weiteren könnte eine Risikostratifizierung bei präPMF in der Planung klinischer Studien sowie beim Management der Erkrankung in der Praxis von Bedeutung sein; entsprechende Modelle für OS, Thrombose und Blutungen wurden entwickelt [5-7].

Das Management der präPMF muss Blutungen und Thrombosen adressieren, ebenso wie das Risiko für die Progression zur manifesten Myelofibrose. Bei Patienten mit Niedrigrisiko-präPMF wird nur die Beobachtung empfohlen; bei mittlerem Risiko eine den Symptomen angepasste Therapie; bei hohem Risiko eine intensive Behandlung und die Erwägung einer allogenen SCT [8]. Der Therapiealgorithmus bei präPMF-Patienten mit vorheriger Thrombose sieht niedrig-dosiertes ASA vor (wenn arteriell), orale Antikoagulation (wenn venös), und Zytoreduktion (im Falle von Thrombozytose oder Leukozytose). Kam es zu Blutungen, dann muss ASA vermieden werden und eine Zytoreduktion kann indiziert sein [8].

Zur zytoreduktiven Therapie wird bei präPMF in der Erstlinie HU eingesetzt, doch auch IFN- α könnte eine potenzielle Behandlungsoption darstellen. In einer kleinen Studie mit kontinuierlicher IFN- α -Behandlung erzielten über 80% der Patienten einen klinischen Nutzen oder zumindest eine Stabilität der Erkrankung, und bei machen Patienten zeigte sich im Knochenmark eine dramatische Besserung [9]. Eine Phase-2-Studie mit RopgeIFN in präPMF wurde von Prof. Gisslinger initiiert: In IFN-naiven Patienten wurden Verbesserungen der Blutparameter und – wohl am interessantesten – des

LDH-Spiegels beobachtet (**Abbildung**). Zusätzlich zum hämatologischen Ansprechen wurden verbesserte konstitutionelle Symptome und Lebensqualität festgestellt. Randomisierte Studien werden schließlich notwendig sein, um eine Standardtherapie bei präPMF zu definieren.

Behandlung der Myelofibrose (MF)

Ein Plan für die Therapieentscheidung bei MF muss mit einer ordentlichen Risikostratifizierung der Patienten beginnen, wie Prof. Francesco Passamonti (Università degli Studi dell'Insubria, Varese) ausführte. Für die primäre MF (PMF) sollten Bewertungssysteme wie IPSS, DIPPS oder MIPSS-70 [10] verwendet werden, während für post-PV/ET MF das prognostische Modell MYSEC [11] geeignet ist.

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) ist weiterhin eine zentrale therapeutische Option in der MF-Behandlung [12], die in 5–10% der Fälle durchgeführt wird. Im Allgemeinen wird HSCT bei Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als fünf Jahren erwogen. Eine personalisierte Auswahl der Kandidaten für die HSCT kann z.B. mit dem DIPPS erfolgen [13]. Diejenigen Patienten, die von einer HSCT profitieren könnten, können mit Modellen, die das Ergebnis der

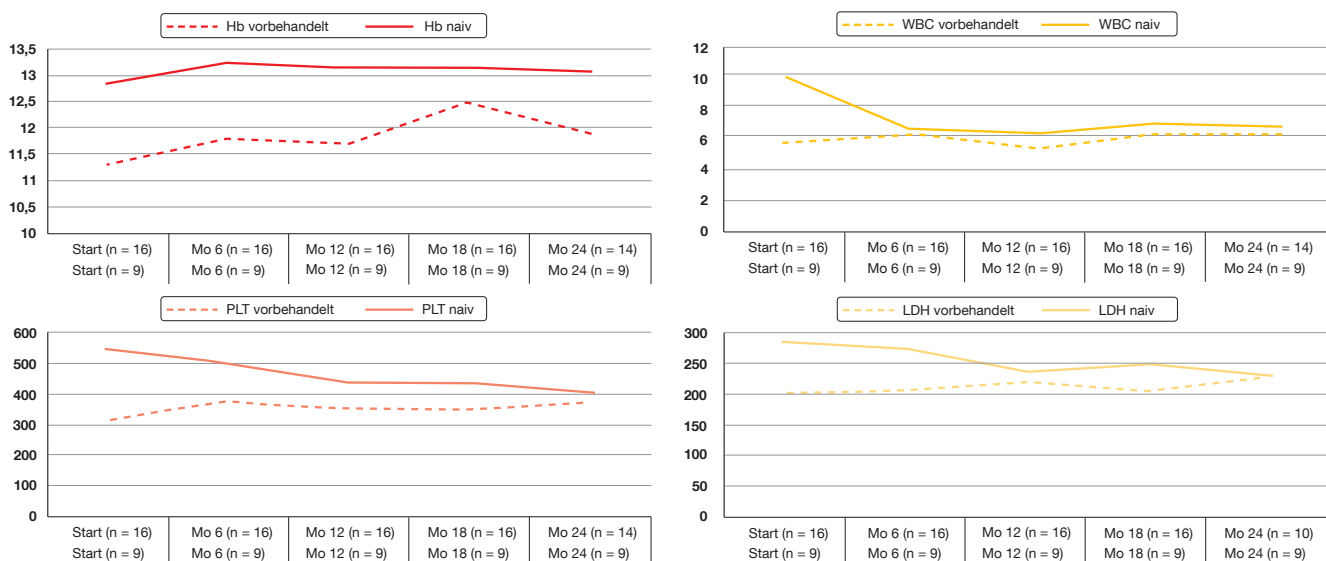


Abbildung: RopgeIFN bei präPMF-Patienten (IASO-Studie): Zeitverlauf von Hämoglobin (Hb), Plättchen (PLT), WBC und LDH in vorbehandelten und therapienaiven Patienten

Transplantation vorhersagen, identifiziert werden [14,15]. Patienten, die vor der HSCT anhaltend auf Ruxolitinib bezüglich der Milz ansprechen, haben die besten Ergebnisse durch die Transplantation [16]. Splenektomie vor der HSCT ist nicht generell mit einem verbesserten OS verbunden, jedoch im Falle von ausgeprägter Vergrößerung der Milz ratsam [17].

Für eine medikamentöse Therapie ist Ruxolitinib der Behandlungsstandard bei einer MF, die mit Splenomegalie verbunden ist [12], wobei ein Ansprechen der Milz bei ca. 50% der Patienten erzielt wird [18]. Eine frühe Intervention mit Ruxolitinib scheint günstig zu sein [19]. Prof. Passamonti benannte Fedratinib als neuen Standard für die Zweitlinientherapie [20]. Andere zielgerichtete Therapien, die potenziell krankheitsmodifizierend wirken könnten, werden zurzeit untersucht.

Sekundäre AML

Bei MPN kann die Anhäufung zusätzlicher Mutationen (einschließlich Hochrisiko-Mutationen) zur klonalen Evolution und Krankheitsprogression führen, und schließlich in akuter myeloischer Leukämie (AML) kulminieren, auch Blastenkrise (MPN-BC) genannt. Zusätzlich sind endogene inflammatorische Signalwege für die Transformation zur MPN-BC notwendig. Eine Analyse von HSC mit heterozygoter *TP53*-Mutation in verschiedenen Stadien der Krankheitsentwicklung zeigte, dass eine gestörte inflammatorische Signalübertragung in den genetischen Vorläufern von leukämischen Stammzellen mit „multi-hit“-mutiertem *TP53*, nicht aber die Gegenwart von *TP53*-Mutationen an sich prädiktiv für die anschließende Transformation waren [21].

MPN-BC ist eine höchst aggressive Erkrankung mit schlechter Prognose [22]. Prof. Dominik Wolf (Medizinische Universität Innsbruck) führte aus, dass die beste Strategie, um die Blastenkrise zu

verhindern, die Modulation der Krankheitslast während der chronischen Phase der Erkrankung ist. Zusätzlich ist zu beachten, dass potenziell genotoxische Wirkstoffe wie Hydroxyurea vermieden und eher ein pegyliertes IFN früh in der MPN eingesetzt werden sollte. Wenn die MPN-BC eintritt, ist eine allogene SCT als der einzige potenziell kurative Ansatz zu erwägen [23], obwohl auch mit einer SCT die Überlebensrate schlecht bleibt.

Die genetische Landschaft bei MPN-BC ist komplex [24]. Wie Prof. Wolf betonte, ist es essentiell, am Punkt der Transformation eine NGS-Analyse durchzuführen, um Mutationen, die bei einer Therapie berücksichtigt werden können, zu identifizieren. Ein Beispiel sind *IDH1/2*-Mutationen, die bei ca. 20% der Patienten auftreten; eine rezente Studie zeigte die Wirksamkeit von Ivosidenib und Azacitidin bei *IDH1*-mutierter AML [25], so dass diese Behandlung auch bei MPN-BC erwogen werden könnte. Wenn kein spezifisches Target verfügbar ist, können eine Kombination aus Venetoclax/Azacitidin oder Decitabin, eine Chemotherapie oder sogar eine Kombination aus Venetoclax und Chemotherapie (FLAV-Ida) eingesetzt werden. Die Kombination von Venetoclax mit hypomethylierenden Agentien resultierte in Remissionsraten von 44% und ermöglichte bei manchen Patienten das Fortschreiten zur allogenen SCT [26]. Eher als der Grad der Zytoreduktion sind die Zytogenetik und der *TP53*-Mutationsstatus mit dem Outcome nach einer SCT bei MPN-BC verknüpft [27].

Neue Wirkstoffe

Prof. Jean-Jacques Kiladjian (Université Paris Cité) gab einen Überblick zu neuen Medikamenten für MPN, die in der Entwicklung sind:

- Es gibt einen Bedarf für die Behandlung der Anämie bei der Myelofibrose.

Klinische Studien zu Luspatercept (einem die Erthrozytenreifung fördernden Wirkstoff) und dem ALK2-Inhibitor INCB00928 in MF-Patienten sind am Laufen.

- Wie kann die Erstlinientherapie mit einem *JAK*-Inhibitor bei MF verbessert werden? Drei Phase-3-Studien untersuchen Kombinationstherapien von Ruxolitinib mit Parsaclisib (einem selektiven *PI3Kδ*-Inhibitor), Navitoclax (einem Apoptose-Induktor) und Pelabresib (einem *BET*-Inhibitor).
- Was kann nach Therapieversagen von Ruxolitinib bei MF getan werden? Eine Strategie ist, einen anderen *JAK*-Inhibitor zu verwenden, wie Fedratinib (zugelassen durch EMA und FDA), Pacritinib (FDA-Zulassung), oder Mometinib (noch nicht zugelassen). Die Wahl zwischen diesen Optionen hängt von der Therapielinie und dem Risiko für den Beginn einer schweren Anämie und/oder Thrombozytopenie ab [28]. Des Weiteren ist die Kombination von Ruxolitinib mit anderen Agentien möglich; viele laufende Studien untersuchen dies bei MF-Patienten, darunter Kombinationen mit Navitoclax und Parsaclisib. Als dritte Möglichkeit untersuchen eine Reihe laufender MF-Studien einen Wechsel zu anderen Klassen von Wirkstoffen; am weitesten in der klinischen Entwicklung fortgeschritten sind Imetelstat (ein Telomerase-Inhibitor) und Navtemadlin (ein *MDM2*-Inhibitor).
- Neue Wirkstoffe mit potenziellem Nutzen für Patienten mit ET und PV sind ebenfalls in der Entwicklung, insbesondere Bomedemstat (ein *LSD1*-Inhibitor mit sehr interessanten Ergebnissen bei ET-Patienten in einer Phase-2-Studie) [29], und Rusfertid (ein Hepcidin-Mimetikum, welches in PV-Patienten den Bedarf für Phlebotomien reduzierte, ohne einen Eisenmangel zu induzieren) [30]. ■

LITERATUR

1 Arber DA, et al. *Blood* 2016; 127: 2391-2405
 2 Barbui T, et al. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3179-84
 3 Jeryczynski G, et al. *Am J Hematol* 2017; 92: 885-91
 4 Schalling M, et al. *Blood Cancer J* 2017; 7: 643
 5 Carobbio A, et al. *Blood Cancer J* 2020; 10: 100
 6 Guglielmelli P, et al. *Blood Cancer J* 2020; 10: 21
 7 Finazzi G, et al. *Leukemia* 2012; 26: 716-9
 8 Finazzi G, et al. *Blood Cancer J* 2018; 8: 104
 9 Silver RT, et al. *Blood* 2011; 117: 6669-72
 10 Guglielmelli P, et al. *J Clin Oncol* 2018; 36: 310-8
 11 Passamonti F, et al. *Leukemia* 2017; 31: 2726-31

12 Barbui T, et al. *Leukemia*. 2018; 32: 1057-69
 13 Passamonti F. *Blood* 2019; 133: 2118-20
 14 Gagelmann N, et al. *Blood* 2019; 133: 2233-42
 15 Hernandez Boluda et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26: 2237-44
 16 Kröger N, et al. *Leukemia* 2021; 35: 3551-60
 17 Polverelli N, et al. *Am J Hematol* 2021; 96: 69-79
 18 Harrison CN, et al. *Leukemia*. 2016; 30: 1701-7
 19 Gupta V, et al. *Leuk Lymphoma* 2021; 62: 918-26
 20 Harrison CN, et al. *Am J Hematol* 2020; 95: 594-603

21 Rodriguez-Meira et al., Oral presentation at ASH 2021
 22 Tefferi A, et al. *Leukemia*. 2018; 32: 1200-10
 23 Odenike O. *Blood*. 2018; 132: 2339-50
 24 McNamara, et al. *Blood Adv*. 2018; 2: 2658-71
 25 Montesinos P, et al. *N Engl J Med* 2022; 386: 1519-31
 26 Gangat N, et al. *Am J Hematol*. 2021; 96: 781-9
 27 Gupta V, et al. *Blood Adv* 2020; 4: 5562-73
 28 Sureau et al. *Blood Cancer J* 2021; 11: 135
 29 Palandri F et al., Oral presentation at ASH 2021
 30 Ginzburg Y et al., Oral presentation at ASH 2021