

GMIHO – Gesellschaft für
Medizinische Innovation –
Hämatologie und Onkologie mbH
Alte Jakobstr. 77
10179 Berlin

Telefon: +49 351 259 33 280
info@gmiho.de
www.gmiho.de

Veranstaltungsbericht

MDS-Forum 2016, 22./23. April 2016, München

Myelodysplastische Syndrome (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML): Molekulargenetische Stratifizierung als Voraussetzung für individuellere Therapie

Berlin, 11. Juli 2016 – Im April fand in München das von der Gesellschaft für Medizinische Innovation – Hämatologie und Onkologie (GMIHO) veranstaltete MDS-Forum statt, eine zweitägige zertifizierte Fortbildungsveranstaltung für Hämatologen. Die Veranstaltung war die sechste ihrer Art und hatte zum Ziel, einen Überblick über den gegenwärtigen Wissensstand zu MDS, AML und anderen verwandten myeloischen Krankheitsbildern zu geben. Diesmal trafen sich bei der von der Firma Celgene, München, unterstützten Veranstaltung unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. med. Katharina Götze, Technische Universität München, mehr als 150 Teilnehmer aus ganz Deutschland. Die Schwerpunkte waren unter anderem neue Entwicklungen bei der Klassifikation der Erkrankungen, die daraus resultierenden Anforderungen für die Diagnostik sowie die Therapie – insbesondere die Entwicklung neuer, zielgerichteter Behandlungsstrategien.

Molekulargenetische Prognosefaktoren bei MDS

In einer Keynote Lecture zu Beginn der Veranstaltung setzte sich Dr. Rafael Bejar, San Diego, damit auseinander, wie sich die Vielzahl neuer Daten zur Molekulargenetik der myelodysplastischen Syndrome in die klinische Betreuung von Patienten integrieren lässt. Da die Entwicklung eines MDS und anderer myeloischer Neoplasien auf einer Transformation hämatopoetischer Stammzellen basiert, stellt die Identifizierung von Mutationen die Erforschung und die Diagnose dieser Erkrankungen auf eine ganz neue Basis.

Die Therapie von MDS ist bereits heute hochgradig nach dem Risiko stratifiziert, allerdings bezogen v. a. auf klinische, morphologische und zytogenetische Parameter, wie sie im IPSS-R (International Prognostic Scoring System – Revised) zur Anwendung kommen.^{1,2} Gerade bei MDS haben jedoch auch somatische molekulare Mutationen prognostische Signifikanz, die im IPSS-R noch nicht berücksichtigt wird. Unklar ist nämlich bislang, welchen Stellenwert diese Mutationen in der klinischen Praxis einnehmen. Das Molecular Prognosis Committee der International Working Group for MDS hat unter deutscher Beteiligung über 3.500 Patientenproben genetisch analysiert und die Mutations- mit den Überlebensdaten korreliert. Dabei zeigte sich zum Beispiel, dass Mutationen in den Genen für die Enzyme Isocitrat-Dehydrogenase 1 und 2 (*IDH1/2*), besonders aber auch in dem Tumorsuppressorgen *TP53*, die Überlebenschancen der Patienten deutlich und signifikant verschlechtern. Ganz allgemein lässt sich sagen, dass auch mit zunehmender Zahl an Mutationen die Prognose schlechter wird. Mithilfe genetischer Daten können demnach sehr valide genetische Risikomodelle erstellt werden, um einen „molekularen“ IPSS-Rm zu etablieren, der neben den o.g. etablierten Komponenten des IPSS-R molekulare Daten inkludiert. Erste Ergebnisse hierzu wurden beim letzten ASH-Kongress vorgestellt. Ziel ist es, auf der Grundlage von zusätzlichen Mutationsdaten eine zuverlässige Prognose in jedem Stadium der Erkrankung kalkulieren zu können.^{3,4}

Vorhersage des Therapieansprechens

Doch nicht nur zur Verfeinerung prognostischer Modelle, sondern auch zur Vorhersage des Therapieansprechens lässt sich die Genetik einsetzen. Ein Paradebeispiel für die Personalisierung der Behandlung, wie sie in der gesamten Onkologie immer mehr angestrebt wird, ist die Therapie von MDS mit isolierter Deletion (5q): Deren Nachweis ist Voraussetzung für die Behandlung mit dem immunmodulierenden Wirkstoff Lenalidomid. Das Ansprechen auf Lenalidomid bei MDS ohne del(5q), so Bejar, ist nicht sehr ausgeprägt und scheint auch nicht stark durch genetische Veränderungen beeinflusst zu werden. Möglicherweise wird auch das Ansprechen auf hypomethylierende Substanzen durch die Genetik beeinflusst – es scheint zum Beispiel bei Vorliegen von *TET2*-Mutationen, wenn gleichzeitig ein *ASXL1*-Wildtyp vorliegt, deutlich besser zu sein.⁵ Bisher rechtfertigen genetische Profile jedoch keine Nicht-Anwendung von Azacitidin, da immer einige Patienten in jeder genetisch definierten Gruppe ansprechen werden. Ähnlich hängt das Überleben nach einer Stammzelltransplantation etwa vom Vorhandensein von *TP53*-, *TET2*- und *DNMT3A*-Mutationen ab.⁶

Durch die häufigere Anwendung von Sequenzierungsuntersuchungen bei älteren Patienten mit ungeklärten Zytopenien finden sich immer häufiger Mutationen, deren Relevanz unklar ist. Die Bilder, die keinem bisher bekannten hämatologischen Krankheitsbild entsprechen, werden als klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential, CHIP), klonale Zytopenie unbekannter Signifikanz (Clonal Cytopenia of Undetermined Significance, CCUS) und als idiopathische Zytopenien unbestimmter Signifikanz (Idiopathic Cytopenia of Undetermined Significance, ICUS) bezeichnet und sind bei älteren Menschen offenbar viel häufiger als gemeinhin bekannt. Mutationen alleine sind nur selten diagnostisch, so Bejar, aber Sequenzierungsdaten können bei älteren Patienten mit Zytopenie etwa ein CCUS und ein damit einhergehendes Risiko für die Entwicklung eines MDS identifizieren.

MDS in der WHO-Klassifikation 2016

Diagnostische Ziele bei myelodysplastischen Syndromen sind Prof. Dr. med. Detlef Haase, Göttingen, zufolge vielfältig: Zunächst steht der Nachweis einer klonalen Natur von auffälligen Veränderungen und die morphologische Klassifizierung im Fokus, man möchte daraus aber auch eine Prognose ableiten und bestenfalls zusätzliche Anhaltspunkte zur Festlegung einer Therapie gewinnen. Darüber hinaus sollen die diagnostischen Methoden auch der Überwachung der Krankheitsentwicklung und dem Monitoring des Therapieansprechens dienen. An neuen Befunden im Sinn einer molekularen Prognosestellung sind Haase zufolge in den letzten Jahren mehrere Entwicklungen bemerkenswert:

- Bei Patienten mit MDS und normalem Karyotyp hat sich ein starker Einfluss zusätzlicher molekulargenetischer Marker herauskristallisiert. Für eine günstigere Prognose stehen etwa Mutationen von *SF3B1* und *TET2*, für eine ungünstigere solche in den Genen *EZH2*, *ASXL1* und *RUNX1*.
- Bei isolierter del(5q) scheinen *TP53*-Mutationen einen starken Einfluss zu haben; unklar ist dabei, wie relevant die Klongröße und ein heterozygoter bzw. homozygoter Mutations-Status sind.
- Bei sehr komplexem Karyotyp (≥ 4 Anomalien) mit sehr ungünstiger Prognose ist kein Einfluss zusätzlicher Mutationen zu erkennen.

Bezüglich der prognostischen Modelle ist Haase überzeugt, dass sich in absehbarer Zeit eine Kombination aus bisher etablierten Parametern des IPSS-R mit molekularen Befunden durchsetzen wird.

Die neue WHO-Klassifikation von 2016⁷ unterscheidet sechs Kategorien von MDS:

- MDS mit Dysplasie in einer Zellreihe
- MDS mit Multilinien-Dysplasie
- MDS mit Ringsideroblasten (wiederum unterteilt in Einzel- und Multilinien-Dysplasie)
- MDS mit isolierter Deletion del(5q) (mit maximal einer Zusatzanomalie, ausschließl. Chromosom 7—Aberrationen)
- MDS mit Blastenüberschuss (unterteilt in MDS-EB1 und MDS-EB2)

- Nicht klassifizierbares MDS (mit 1 Prozent Blasten im peripheren Blut oder Einzellinien-Dysplasie und Panzytopenie oder basierend auf einer MDS-definierenden zytogenetischen Anomalie)

Zudem existiert die vorläufige Entität „Refraktäre Zytopenie in der Kindheit.“

Zur Einordnung eines Patienten innerhalb der Klassifikation werden Morphologie, Zytogenetik und molekulargenetische Befunde herangezogen. Die erst kürzlich aktualisierte Onkopedia-Leitlinie verlangt aus prognostischen Gründen bereits die obligate Analyse von Mutationen in *TP53*, *ASXL1*, *RUNX1* und *EZH2* bei Patienten mit Niedrig- und Intermediär-Risiko.⁸

Immer häufiger werden bei einer Zytopenie unklarer Bedeutung molekulargenetische Untersuchungen im peripheren Blut oder Knochenmark veranlasst. Hier können sich Mutationen zeigen, die aus dem Kontext von Leukämien oder myelodysplastischen Syndromen (MDS) bekannt sind, die aber bei isoliertem Vorliegen keine Anomalien außer der unspezifischen Zytopenie zu verursachen scheinen. Um Fehldiagnosen zu vermeiden und trotzdem die Bedeutung der Mutation ins Bewusstsein zu heben, wurde die neue Entität der klonalen Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential, CHIP) geschaffen, wobei die Allel-Frequenz der gefundenen Veränderungen bei mindestens 2 Prozent liegen muss.⁹ Die Transformationsrate zu einer echten hämatologischen Neoplasie liegt bei 0,5–1 Prozent pro Jahr, was etwa dem 13-fachen des normalen Risikos entspricht – ähnlich dem Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms aus einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). Man hat also in jedem Fall Zeit, so Haase, den Patienten bei unklarer Wertigkeit diagnostischer Parameter zu beobachten und ggf. wiederholt zu untersuchen, und muss erst reagieren, wenn die klonale Entwicklung fortschreitet und das Bild klarer, z. B. mit klinischen Manifestationen wird. Möglicherweise könnte sich hieraus in Zukunft sogar ein Potenzial für ein präventives Vorgehen in der Hämatologie entwickeln.

WHO-Klassifikation 2016 und akute Leukämien

Zur diagnostischen Aufarbeitung einer AML gehört die morphologische Beurteilung von Knochenmark- und Blutaussstrichen, die phänotypische Untersuchung mittels Durchflusszytometrie sowie die Suche nach genetischen Anomalien mittels konventioneller Zytogenetik und einem Screening auf bestimmte molekulare Läsionen, so Prof. Dr. med. Richard Schlenk, Ulm.¹⁰ Als wichtigste Neuerungen der revidierten WHO-Klassifikation zu myeloiden Neoplasien⁷ identifizierte er:

- Die Einführung zweier neuer provisorischer Entitäten, nämlich der AML mit *BCR-ABL1* und der AML mit mutiertem *RUNX1*.
- Die präzisere Definitionen bestehender Entitäten anhand genetischer Anomalien.

Es ist wichtig, so Schlenk, detaillierte Familienanamnesen der Patienten zu erheben, einschließlich Informationen über Krebserkrankungen und Blutungsneigungen. Es gibt nämlich eine Reihe von myeloiden Erkrankungen mit einer Prädisposition aufgrund von Keimbahnmutationen (*CEBPA*, *DDX41*, *RUNX1* u. a.). Die Berücksichtigung solcher erblicher

Syndrome ist klinisch relevant, weil diese Patienten eine spezielle Betreuung benötigen. Zudem sollten Familienmitglieder untersucht werden, vor allem wenn sie als Spender für eine allogene Stammzelltransplantation infrage kommen.

Derzeit dient ein molekulares Screening vor allem der Risikostratifizierung im Hinblick auf die Prognoseabschätzung, aber die Frage ist, so Schlenk, ob wir in Zukunft nicht ein frühes molekulares Screening brauchen, um auf dem Genotyp begründete Induktionstherapien anwenden zu können. Aktuelle Beispiele sind die frühe Anwendung von Midostaurin bei AML mit aktivierenden Flt3-Mutationen nach der ersten Induktionstherapie, die zu einer signifikanten Überlebensverlängerung führt¹¹ und von Gentuzumab-Ozogamicin zusätzlich zu einer intensiven Induktionstherapie bei AML mit Core-binding Factor und intermediärem Risiko, die hier ebenfalls mit einem Gewinn an Überlebenszeit einhergeht.¹² Beide Therapien sind zurzeit noch nicht zugelassen. Bei intensiv behandelten Patienten sollte außerdem die Bestimmung der minimalen Resterkrankung zur Kontrolle des Therapieerfolgs heute Standard sein.¹³

Systemische Mastozytose bei MDS

Bei der systemischen Mastozytose (SM) lassen sich in Abhängigkeit vom Mastzellgehalt in Knochenmark, Haut und inneren Organen die indolente SM (ISM) und die fortgeschrittene SM unterscheiden, so Prof. Dr. med. Andreas Reiter, Mannheim. Quantifizierbar ist die Erkrankung durch das Ausmaß der Infiltration des Knochenmarks durch Mastzellen, die Serum-Tryptase, die allerdings nicht in allen Fällen mit der Krankheitsaktivität korreliert, und die klinischen Hinweise der Dysfunktion verschiedener, insbesondere viszeraler Organe (z. B. Leber, Milz, Darm) durch Mastzellinfiltration. In etwa 80–90 Prozent der Fälle ist die systemische Mastozytose mit einer *KITD816V*-Mutation assoziiert. Die fortgeschrittene SM ist häufig mit einer chronischen myeloischen Neoplasie, z. B. MDS/MPN, MPN oder MDS, assoziiert, die im Verlauf in eine sekundäre AML übergehen kann. In der Regel können dann zahlreiche weitere Mutationen, z. B. in *ASXL1*, *SRSF2*, *RUNX1*, *JAK2*, *RAS*, *CBL* u. a. m., identifiziert werden, die für das häufig komplexe klinische Bild mitverantwortlich sind. Typisch sind Zytopenien, Leberfunktionsstörung, portale Hypertension, Splenomegalie, Aszites, Malabsorption und/oder Gewichtsverlust. Es handelt sich klinisch um eines der schwersten Krankheitsbilder bei chronischen hämatologischen Systemerkrankungen.

Bei der fortgeschrittenen SM sind im Wesentlichen drei Krankheitsbilder zu unterscheiden: die systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN), die aggressive systemische Mastozytose (ASM) und die Mastzell-Leukämie. Es ist seit langem bekannt, so Reiter, dass diese Patienten Blasten, Dysplasien und andere MDS-typische Reifungsstörungen im Knochenmark sowie Monozytose und Eosinophilie im peripheren Blut aufweisen können. Die *KITD816V*-Mutation lässt sich fast immer in Monozyten und häufig in Eosinophilen und Blasten nachweisen, d. h. es handelt sich nicht um eine reine Mastzell-, sondern um eine Multilinien-Erkrankung, die bis zur Beteiligung auch der lymphozytären oder auch erythrozytären Linie reichen kann, eigentlich also eine Stammzellerkrankung.

Während Patienten mit ISM eine der Normalbevölkerung vergleichbare Mortalität aufweisen, ist die Prognose bei SM-AHN, ASM und v. a. der Mastzell-Leukämie mit einer medianen Überlebenszeit bei SM-AHN und ASM von unter 2–3 Jahren, bei MCL unter 6 Monaten, wesentlich schlechter. Eine wesentlicher Grund dafür könnte sein, dass sich bei der fortgeschrittenen SM zusätzlich zur *KIT*-Mutation in > 80 Prozent mindestens eine, bei > 60 Prozent der Patienten mindestens zwei weitere mutierte Gene aus der Gruppe der Gene finden, die auch bei MDS und AML auffällig häufig zu finden sind (z. B. *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1* etc.).^{14, 15} Die fortgeschrittene SM ist daher nicht nur eine multilineäre, sondern darüber hinaus auch eine multimutierte Neoplasie. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nimmt mit Zahl der Mutationen ab. Bei Patienten mit SM-AHN konnte gezeigt werden, dass *KITD816V* im Gegensatz zu den zusätzlichen Mutationen in keiner Zellkolonie alleine vorkommt, eine eindeutiges Indiz dafür, dass die zusätzlichen Mutationen früher auftreten und wahrscheinlich die Klonalität und die schlechte Prognose entscheidend beeinflussen. *KITD816V* ist hingegen eine später auftretende, den Phänotyp aber entscheidend mitbestimmende Mutation.¹⁶

Entsprechende Diagnosen können nur nach ausführlicher morphologischer und molekulargenetischer Analyse gestellt werden, betonte Reiter. Bei Patienten mit MDS, MPN, MDS/MPN, wie z. B. insbesondere der chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML) usw., die durch Zytopenie, Monozytose, Eosinophilie, etc. auffallen, sollte immer daran gedacht werden, dass hier auch eine SM vorliegen könnte und die Patienten entsprechend auf *KITD816V* im peripheren Blut und die Tryptase im Serum getestet werden sollten. Das hat erhebliche therapeutische Konsequenzen, da die Therapie der SM-CMML eine ganz andere ist als die der normalen CMML: Der KIT-Inhibitor Midostaurin, eine Chemotherapie mit Cladribin und ebenso die allogene Stammzelltransplantation haben des Potential, Ausmaß und Dauer der Remissionen und das Überleben entscheidend zu verbessern.¹⁷

Chronische myelomonozytäre Leukämien – eine diagnostische Herausforderung

Das Krankheitsbild der chronischen myelomonozytären Leukämie mit monozytärer Proliferation zeigt die enge Verwandtschaft zwischen MDS und Leukämien, so Prof. Dr. med. Ulrich Germing, Düsseldorf. Patienten mit sehr wenigen Blasten, die jetzt in der neuen WHO-Klassifikation von 2016 als CMML 0 geführt werden, haben eine sehr gute Prognose. Nach der alten FAB-Klassifikation wird zwischen dysplastischer (ohne relevante Leukozytose) und proliferativer CMML (mit Leukozytose) unterschieden. Erstere kann auch als MDS mit monozytärer Begleitkomponente verstanden werden, die proliferative CMML zeigt hingegen wenig Anämie, hohe Thrombozytenzahlen und eine sehr schlechte Prognose. Die Proliferationskomponente muss also in jedem Fall berücksichtigt werden.

Die Klassifikation in CMML 0, 1 und 2 sowie in proliferativ versus dysplastisch reicht jedoch nicht zur Abschätzung der Prognose. Deshalb wurde das CMML Prognostic Scoring System (CPSS) entwickelt, in das der WHO-Subtyp von 2008 (CMML-1 und -2), der alte FAB-Subtyp (dysplastisch vs. proliferativ), CMML-spezifische genetische Risikobefunde (andere als bei MDS) und die Frage der hämatopoetischen Insuffizienz (Transfusionsbedarf ja oder nein)

eingehen.¹⁸ Mit diesem Instrument, in dem bis zu fünf Punkte vergeben werden können, kann die Prognose der CMML-Patienten recht gut abgeschätzt werden. Dieser Score sollte für Therapieentscheidungen bei Patienten mit CMML verwendet werden. Eine verfeinerte Variante mit stärkerer Berücksichtigung molekularer Marker ist zurzeit in Vorbereitung.

Leider gibt es bisher keine validierten Response-Kriterien für die CMML, so Germing, und auch bei der Diagnose gibt es noch Probleme: Die Monozytenzahl (> 1.000) und ihr Anteil an den Leukozyten (≥ 10 Prozent) ist formal dafür erforderlich, aber der klonale Charakter der Erkrankung ist damit nicht notwendigerweise nachgewiesen.

ESAs und Alternativen

Bei MDS findet man häufig eine ineffektive Erythropoese mit der Folge einer Anämie. In diesen Fällen, so Prof. Dr. med. Katharina Götze, München, sind bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS und niedrigen endogenen Erythropoietin (EPO)-Titern (< 500 U/l) Erythropoese-stimulierende Agenzien Standard. Wichtig ist ein früher Beginn der Behandlung bereits vor Entwicklung einer Transfusionsabhängigkeit, die wiederum die Notwendigkeit einer Eisenchelationstherapie nach sich ziehen würde. Der Beginn einer Transfusionstherapie lässt sich dadurch zeitlich erheblich hinauszögern.^{19, 20}

Die Behandlung bei ESA-Versagen stellt allerdings eine Herausforderung dar, für die dringend wirksamere Therapien gefunden werden müssen. Eine vielsprechende Option, so Götze, greift an dem die Erythropoese-regulierenden Growth Differentiation Factor 11 (GDF11) an, dessen Rezeptor auf erythroiden Vorläuferzellen exprimiert wird und deren Differenzierung hemmt. GDF11 kann durch eine modifizierte Version der extrazellulären Domäne des Activin-Rezeptors IIB, Luspatercept (ACE536), blockiert werden. Luspatercept fördert die Reifung von Erythrozyten in einem späteren Entwicklungsstadium als dem, in dem EPO wirksam ist. Es wurde in der Phase-II-Studie PACE bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS alle drei Wochen gegeben und konnte dabei bei etwa zwei Dritteln der Patienten hämatologische Verbesserungen induzieren und die Transfusionslast reduzieren – auch bei Patienten, die vorher bereits ESA erhalten hatten, sowie bei solchen mit Ringsideroblasten und *SF3B1*-Mutation. Die Hälfte der transfusionsabhängigen Patienten wurde von den Blutübertragungen unabhängig.

Luspatercept war generell sicher und wurde gut vertragen. Die längerfristige Behandlung über bis zu ein Jahr zeigte eine anhaltende Erhöhung des Hämoglobins und eine verlängerte Transfusionsunabhängigkeit. Besonders gut sprachen Patienten mit initialen EPO-Werten von < 500 U/l an. Die Phase-III-Studie MEDALIST, in der Luspatercept bei 210 Patienten mit Niedrigrisiko-MDS randomisiert gegen Placebo getestet werden soll, läuft.²¹

Thrombozytopenie: Renaissance der TPO Agonisten?

Thrombozytopenien sind bei MDS-Patienten häufig, stellen einen Risikofaktor für Überleben und die Transformation zu einer AML dar und werden dementsprechend auch als Risikofaktor im IPSS-R geführt. Sie sind assoziiert mit molekularen Markern wie *NRAS*-, *TP53*-

und *RUNX1*-Mutationen, die die Prognoseklasse im IPSS-R von Intermediate-1 auf Intermediate-2 verschlechtern.

Die Anwendung von Thrombopoetin-Rezeptoragonisten (TPO-RA) bei thrombozytopenischen MDS-Patienten war zunächst umstritten, so Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker, Dresden. Neueren Ergebnissen zufolge scheint das Risiko, eine AML zu entwickeln, unter dieser Therapie jedoch nicht erhöht zu sein. Auf jeden Fall scheint sich bei Patienten, die mit den Thrombozytenzahlen auf TPO-RA ansprechen, das Überleben zu verbessern.²²

Unter den Nebenwirkungen von Azacitidin ist eine Thrombozytopenie eine der häufigsten.²³ In kleineren Studien konnten TPO-RA dieses Risiko und die Abhängigkeit von Thrombozyten-Transfusionen reduzieren.^{24, 25} In einer randomisierten Doppelblindstudie (Phase I/II) konnte mit Eltrombopag bei Hochrisiko-MDS/AML ein nicht signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Placebo erreicht werden.²⁶ Die Phase-III-Studie SUPPORT (NCT02158936), so Platzbecker, prüft derzeit randomisiert die Zugabe von Eltrombopag zu Azacitidin (gegen Placebo + Azacitidin). In der DELTA-Studie der Studienallianz Leukämie (SAL) wird Eltrombopag plus Decitabin versus Placebo plus Decitabin getestet; primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben. Um mögliche negative Interaktionen zwischen TPO-RAs und anderen Substanzen zu verhindern, sollen diese in der Studie zukünftig nicht parallel, sondern sequenziell gegeben werden. Zudem ist geplant, die Studie auch für die Behandlung mit Azacitidin zu öffnen.

Thrombopoetin scheint die DNA-Reparatur in hämatopoetischen Stammzellen zu unterstützen und damit möglicherweise auch eine Anti-Tumor-Wirkung zu haben.²⁷ Möglicherweise fungieren die TPO-RA sogar als Eisenchelatoren, so Platzbecker – zumindest scheint Eltrombopag das intrazelluläre Eisen in leukämischen Zellen zu depletieren.²⁸ Um das näher zu untersuchen, ist eine retrospektive Analyse geplant, bei der Patienten mit schwerer aplastischer Anämie oder Immun-Thrombozytopenie (ITP) berücksichtigt werden können, die Eltrombopag oder Romiplostim erhalten haben und von denen die Werte für Ferritin und Transferrin-Sättigung bekannt sind.

Alles in allem aber, so Platzbecker, muss die optimale Population von Patienten mit MDS für die Anwendung von TPO-RA erst noch definiert werden.

Epigenetische Therapie für alle älteren AML-Patienten?

Ergebnisse aus kontrollierten klinischen und aus Registerstudien zeigen eine moderate Überlegenheit von hypomethylierenden Medikamenten über niedrigdosiertes Cytarabin bei älteren Patienten, die keine Kandidaten für eine intensive Chemotherapie mehr sind.

Die Daten für hypomethylierende Substanzen sind am überzeugendsten für AML mit Hochrisiko-Eigenschaften wie ungünstiger Zytogenetik oder anderen Myelodysplasieverwandten Veränderungen, so Prof. Dr. med. Hartmut Döhner, Ulm.^{29–31} In einer Registerstudie war bei Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht infrage kamen, die mediane Überlebensdauer unter Azacitidin und Decitabine vergleichbar mit den Ergebnissen der jeweiligen Zulassungsstudien.³²

Für Patienten mit intermediärem zytogenetischem Risiko bleibt niedrigdosiertes Cytarabin eine Behandlungsoption, so Döhner; Patienten mit günstigem Risiko sollten eine intensive Therapie (3 + 7-basiert) erhalten. In klinischen Studien wird allerdings niedrigdosiertes Cytarabin zunehmend durch hypomethylierende Medikamente als Kombinationspartner ersetzt.

Neue Therapiestrategien, die in klinischen Studien bei AML geprüft werden, umfassen hypomethylierende Zweitgenerations-Substanzen wie SGI-110 und Kombinationen aus hypomethylierenden Agenzien und neuen Medikamenten. Studien mit neuen Substanzen wie z. B. dem Bcl-2-Inhibitor ABT-199, den Hemmstoffen der Isocitratdehydrogenasen 1 und 2 (IDH1/2) AG-120 bzw. AG-221 oder Volasertib, einem Inhibitor der Polo-like Kinase 1, laufen derzeit. In der randomisierten Phase-Ib/II-Studie AG-221-AML-005 erhalten beispielsweise Patienten mit neu diagnostizierter AML und Mutationen von entweder *IDH1* oder *IDH2*, die keine Kandidaten für eine intensive Chemotherapie sind, randomisiert entweder Azacitidin alleine oder mit entweder AG-120 oder AG-221.³³

Die Behandlung älterer Patienten mit AML bleibt bis auf Weiteres eine nicht vollständig gelöste Frage. Solche Patienten sollten daher nach Möglichkeit in eine klinische Studie eingeschlossen werden, so Döhner.

Die Beiträge beim MDS-Forum haben auch in diesem Jahr wieder gezeigt, dass sowohl die Diagnostik als auch die Therapie dieser Erkrankungen umso komplexer werden, je mehr über die zugrundeliegenden genetischen Faktoren bekannt ist. Diese auf den ersten Blick verwirrende Komplexität bietet aber auch Chancen: Die zunehmende Differenzierung der Patienten in immer mehr molekulargenetisch definierte Strata eröffnet zugleich die Möglichkeit, sie immer individueller und zielgerichteter und damit erfolgreicher zu behandeln.

Über das MDS-Forum

Die 6. MDS-Tagung wurde von der Berliner GMIHO GmbH – Gesellschaft für Medizinische Innovation – Hämatologie und Onkologie veranstaltet. Die klinische Forschungsgesellschaft unterstützt forschende Ärzte bei ihren wissenschaftlichen Projekten und organisiert Expertenforen für den Wissensaustausch, damit medizinische Innovationen schneller angewendet werden können. Gastgeberin war in diesem Jahr Prof. Dr. med. Katharina Götze, München, die die wissenschaftliche Leitung der Veranstaltung innehatte. Unterstützt wird das MDS-Forum durch die Celgene GmbH, München.

Literatur

1. Malcovati L et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013;122:2943-64.
2. Greenberg PL et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120(12):2454-65.
3. Haferlach T et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014;28:241-7.
4. Nazha A et al. The Revised International Prognostic Scoring System "Molecular" (IPSS-Rm), a validated and dynamic model in treated patients with myelodysplastic syndromes (MDS). ASH 2015, Abstract #607.
5. Bejar R et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood* 2014;124:2705-12.
6. Bejar R et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32:2691-8.
7. Arber DA et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405.
8. Hofmann WK et al. Onkopedia-Leitlinie Myelodysplastische Syndrome (MDS): <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@@view/html/index.html>.
9. Steensma DP et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood* 2015;126:9-16.
10. Döhner H et al. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:1136-52.
11. Stone RM et al. The Multi-Kinase Inhibitor Midostaurin (M) Prolongs Survival Compared with Placebo (P) in Combination with Daunorubicin (D)/Cytarabine (C) Induction (ind), High-Dose C Consolidation (consol), and As Maintenance (maint) Therapy in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients (pts) Age 18-60 with *FLT3* Mutations (mut): An International Prospective Randomized (rand) P-Controlled Double-Blind Trial (CALGB 10603/RATIFY [Alliance]). ASH 2015, Abstract #6.
12. Hills RK et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2014;15:986-96.
13. Ivey A et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med* 2016;374:422-33.
14. Schwaab J et al. Comprehensive mutational profiling in advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2013; 122:2460-6.
15. Jawhar M et al. Additional mutations in *SRSF2*, *ASXL1* and/or *RUNX1* identify a high-risk group of patients with *KIT* D816V(+) advanced systemic mastocytosis. *Leukemia* 2016;30:136-43.
16. Jawhar M et al. Molecular profiling of myeloid progenitor cells in multi-mutated advanced systemic mastocytosis identifies *KIT* D816V as a distinct and late event. *Leukemia* 2015;29:1115-22.
17. Ustun C et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol* 2014;32:3264-74.
18. Such E et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2013;121:3005-15.
19. Park Y et al. The suggestion of a risk stratification system for febrile neutropenia in patients with hematologic disease. *Leuk Res* 2010;34:294-300.
20. Duong VH et al. Variations in erythropoiesis-stimulating agent administration in transfusion-dependent myelodysplastic syndromes impact response. *Leuk Res* 2015;39:586-91.
21. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=MEDALIST&Search=Search>.
22. Platzbecker U et al. Results of a multicenter prospective phase II trial investigating the safety and efficacy of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes with isolated del(5q) (LE-MON 5). *Leukemia* 2015, Dec 15 [Epub ahead of print, DOI 10.1038/leu.2015.340].
23. Santini V et al. Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Eur J Haematol* 2010;85:130-8.
24. Kantarjian HM et al. Phase 2 study of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving azacitidine therapy. *Blood* 2010;116:3163-70.
25. Oliva EN et al. Eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia of low and intermediate-1 IPSS risk myelodysplastic syndromes: Interim results on efficacy, safety and quality of life of an international, multicenter prospective, randomized trial. ASH 2015, Abstract #91.
26. Platzbecker U et al. Safety and tolerability of eltrombopag versus placebo for treatment of thrombocytopenia in patients with advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol* 2015;2:e417-26.
27. de Laval B et al. Thrombopoietin promotes NHEJ DNA repair in hematopoietic stem cells through specific activation of Erk and NF- κ B pathways and their target, IEX-1. *Blood* 2014;123:509-19.
28. Roth M et al. Eltrombopag inhibits the proliferation of leukemia cells via reduction of intracellular iron and induction of differentiation. *Blood* 2012;120:386-94.
29. Döhner H et al. Overall Survival in Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) with >30% Bone Marrow Blasts Treated with Azacitidine By Cytogenetic Risk Status: Results of the AZA-AML-001 Study. ASH 2014, Abstract #621.

30. Seymour JF et al. Azacitidine (AZA) Versus Conventional Care Regimens (CCR) in Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (>30% Bone Marrow Blasts) with Morphologic Dysplastic Changes: A Subgroup Analysis of the AZA-AML-001 Trial. ASH 2014, Abstract #10.
31. Dombret H et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-9.
32. Schlenk RF et al. Clinical outcome in older AML patients not fit for intensive chemotherapy: Results of the population-based AMLSG-BIO (NCT01252485) registry study of the German-Austrian AML Study Group. EHA 2015, Abstract #S512.
33. [ClinicalTrials.gov NCT02677922](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02677922).