



Hämatologie

19. Kongress der Europäischen Gesellschaft für Hämatologie

Der Jahreskongress der Europäischen Gesellschaft für Hämatologie (EHA) fand in diesem Jahr vom 12.–15.6.2014 in Mailand statt. In mehr als 40 Präsentationen und 788 Postern wurde über die neuesten Entwicklungen und Fortschritte auf dem Gebiet der Hämatologie berichtet. Im Anschluss sind fünf interessante Präsentationen kurz zusammengefasst.

Akute myeloische Leukämie (AML): Azacitidin vs. konventionelle Therapie

Ältere AML Patienten haben in der Regel eine schlechte Prognose mit medianen Gesamtüberlebenswerten von 2–8 Monaten, so Prof. Dr. med. Hervé Dombret, vom Hôpital Saint Louis in Paris. Eine 2010 veröffentlichte Studie zeigte, dass Azacitidin (AZA) das Gesamtüberleben im Vergleich zur konventionellen Therapie verlängerte (1).

Die von Dombret vorgestellte multizentrische randomisierte open-label Phase III Studie hatte zum Ziel, in einer grossen Kohorte (488 Patienten) älterer (medianes Alter 75 Jahre) neu AML diagnostizierter Patienten AZA mit konventioneller Therapie (CCR) in Bezug auf OS, Ansprechen und Sicherheit zu vergleichen (2). Die Studie führte zu folgenden Ergebnissen: Die mediane OS im AZA-Arm betrug 10.4 Monate (95% CI, 8.0–12.7), was einem 58%igen Anstieg der OS (3.8 Monate) gegenüber dem CCR-Arm entspricht. HR=0.84 (95% CI, 0.69–1.02; p=0.0829). Die Ein-Jahres-Überlebensrate der mit AZA therapierten Patienten lag bei 47% und entspricht einem 36%igen Anstieg gegenüber der CCR Patienten-gruppe. Grad 3–4 hämatologische unerwünschte Nebenwirkungen traten im AZA-Arm teilweise häufiger auf als im CCR-Arm (abhängig von der Art der CCR). Zusammenfassend erwies sich AZA als wirksame und sichere Therapie für ältere an AML neuerkrankte Patienten. Eine genetische Subgruppenanalyse würde die Aussagekraft der Studienergebnisse erhöhen.

Bedeutung der Reihenfolge des Auftretens von Mutationen

Mittels Genexpressionsanalyse ging Dr. David Kent, Universität Cambridge, der Frage der Bedeutung der Reihenfolge des Auftretens von Mutationen in Bezug auf die Änderungen der Transkription verursacht durch die zweite Mutation nach. Hierzu untersuchte er 24 Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen (MPN), die sowohl eine JAK2 als auch eine TET2 Mutation aufwiesen.

Die Forschungsgruppe konnte zeigen, dass, wenn die TET2 Mutation zuerst eintritt, dies dramatische Auswirkungen auf die Transkription von JAK2V617F innerhalb der Zelle hatte. Die Reihenfolge des Auftretens von JAK2 und TET2 Mutationen hatte sowohl Einfluss auf das klinische Bild als auch die Stammzellen-/Vorläuferzellen-Biologie und die Klonevolution bei

MPN Patienten. So beeinflusst die Reihenfolge der Mutation auch die therapeutische Wirksamkeit. Es liegt ferner die Vermutung nahe, dass die Reihenfolge der Mutationen nicht nur myeloproliferative, sondern auch andere neoplastische Erkrankungen beeinflusst (3).

Polycythemia Vera: Ruxolitinib vs. Bestmögliche Therapie

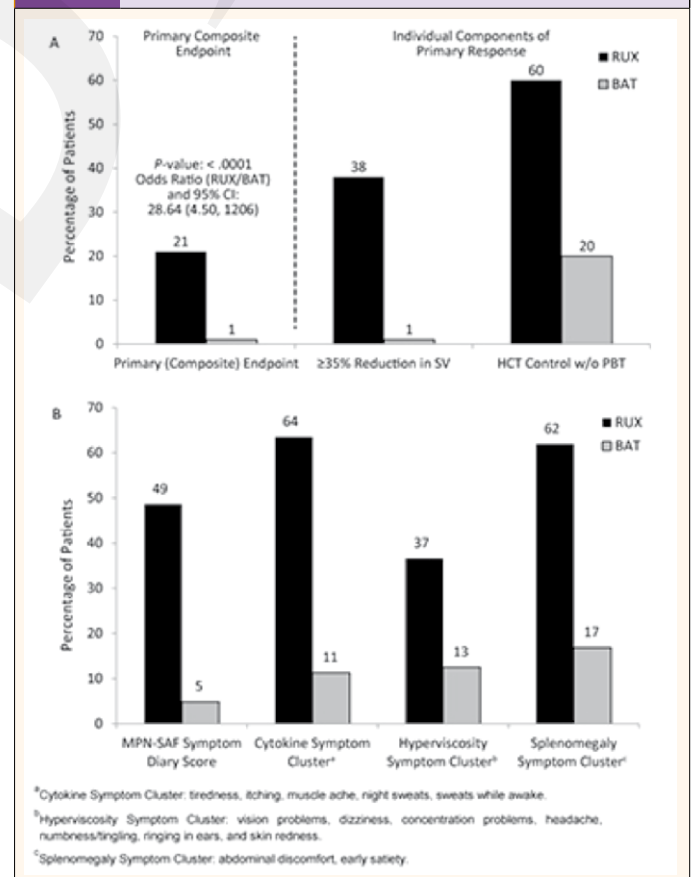
Ein wichtiger Teil der Therapie von Patienten mit Polycythemia vera (PV) ist die Kontrolle des Hämatokrits (HCT). Häufig wird Hydroxyurea (HU) als Erstlinien Therapeutikum eingesetzt.

Die von Prof. Dr. med. Alessandro M. Vannucchi, Universität Florenz, vorgestellte open-label Phase III Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib (RUX), einem JAK1/JAK2 Inhibitor, im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie (BAT) bei PV-Patienten (n=222) mit einer HU-Resistenz oder -Intoleranz (4).

Die Ergebnisse dieser ersten Studie mit einem JAK-Inhibitor zeigten eine gute Verträglichkeit von RUX. Ferner konnte der HCT

ABB. 1

Percentage of patients achieving (A) the primary endpoint and components of the primary endpoints and (B) >50% improvement in MPN-SAF symptom scores (nach (4)).



ohne Phlebotomie wirksam kontrolliert werden. Das Milzvolumen wurde gesenkt und die durch PV verursachten Symptome verbessert (Abb. 1).

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)/ Kleinzelliges B-Zell-Lymphom (B-SLL): Ibrutinib vs. Ofatumumab

Prof. Dr. med. Peter Hillmen, Universität Leeds, stellte die vorläufigen Ergebnisse dieser randomisierten Phase III Vergleichsstudie vor. Hierbei wurden 391 vorbehandelte CLL bzw. B-SLL Patienten entweder mit Ibrutinib, einem BTK (Bruton's tyrosine kinase) Inhibitor oder Ofatumumab, einem Anti-CD20 Antikörper, behandelt (PCYC-1112-CA Studie) (5). Die Ergebnisse zeigten, dass das Risiko einer Krankheitsprogression bzw. von Tod im Ibrutinib-Arm im Vergleich zum Ofatumumab-Arm um 78.5% reduziert war. HR=0.215 (95% CI, 0.146-0.317; p<0.0001). Ausserdem verbesserte Ibrutinib signifikant das Gesamtüberleben mit HR=0.434 (95% CI, 0.238-0.789; p=0.0049), was einer Senkung des Mortalitätsrisikos um 56.6% entspricht. Die ORR des Ibrutinib-Armes lag mit 42.6% vs. 4.1% (p<0.0001) signifikant höher. Die unabhängige Daten Monitoring Kommission empfiehlt die Interimanalyse als endgültig anzusehen, da der primäre Endpunkt (PFS) und die meisten sekundären Endpunkte (OS, ORR, Sicherheit) erreicht wurden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab die PFS, OS und ORR von refraktären CLL/B-SLL Patienten signifikant verbesserte. Diese Therapievorteile bestehen unabhängig davon, ob eine 17p-Deletion oder eine Purin-analoge refraktäre Erkrankung vorliegen.

Haarzellenleukämie (HCL): Vemurafenib

Vemurafenib, ein BRAF Inhibitor, sollte seine Wirksamkeit nicht nur bei Melanom-, sondern auch bei HCL-Patienten unter Beweis stellen, nachdem die BRAF-V600E Mutation als mögliche Ursache für HCL identifiziert wurde (6). **Prof. Dr. med. Enrico Tiacci**,

Perugia, stellte die Ergebnisse dieser italienischen multizentrischen einarmigen Phase II Studie mit Patienten, bei denen HCL wieder aufgetreten ist (n=26), vor (HCL-PG01; EudraCT 2011-005487-13) (7).

Die Studienergebnisse zeigen, dass sich eine kurze orale Monotherapie mit Vermurafenib bei vorbehandelten HCL-Patienten, die nur schlecht auf herkömmliche Therapieoptionen reagierten, als sicher und hoch wirksam erwies. Die Gesamtansprechrate (CR+PR) lag bei 96% (25/26 Patienten) mit 9 von 26 Patienten (34.6%), die eine CR und 16 von 26 Patienten (61.4%), die eine PR zeigten. Die mediane Dauer bis zum Wirkungseintritt betrug 8 Wochen (CR) bzw. 9 Wochen (PR). Sieben der neun (78%) CR-Patienten hatten auch nach einem medianen Zeitraum von 9 Monaten nach Beendigung der Behandlung noch normale Blutwerte. Die beiden anderen CR-Patienten entwickelten 5 bzw. 12 Monate nach Ende der Behandlung eine milde Neutropenie, wobei einer dieser Patienten auch noch 15 Monate nach Ende der Therapie keine Behandlung benötigt. Bei den PR-Patienten zeigten 53% (8/16) median 6 Monate (Bereich: 3–9 Monate) nach der Behandlung noch normale Blutwerte, die übrigen 47% entwickelten nach median 5 Monaten (Bereich: 2–10 Monate) nach Ende der Behandlung eine Zytopenie.

Leider kam es bei vielen Patienten nach Beendigung der Therapie zu einem Rezidiv, so dass noch zu klären ist, welche Dosierungen und Therapiezeiträume den grössten Vorteil für die Patienten bieten. Um diese und Fragen eventueller Kombinationen des BRAF Inhibitors mit einem MEK Inhibitor oder einem anti-CD20 Antikörper zu klären, sind prospektive Studien notwendig. Die Seltenheit der Erkrankung wird dies jedoch erschweren.

▼ **Dr. Heidrun Ding**

Quelle: EHA Annual Congress, 12.–15.6.14, Mailand

✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Literatur:

1. Fenaux P et al. J Clin Oncol 2010;28(4):562-9
2. Dombret H et al. Haematologica 2014;99(s1):789
3. Kent D et al. Haematologica 2014;99(s1):790
4. Vannucchi A et al. Haematologica 2014;99(s1):790-1
5. Hillmen P et al. Haematologica 2014;99(s1):253-4
6. Tiacci E et al. N Engl J Med 2011;364 :2305-15
7. Tiacci E et al. Haematologica 2014;99(s1):255