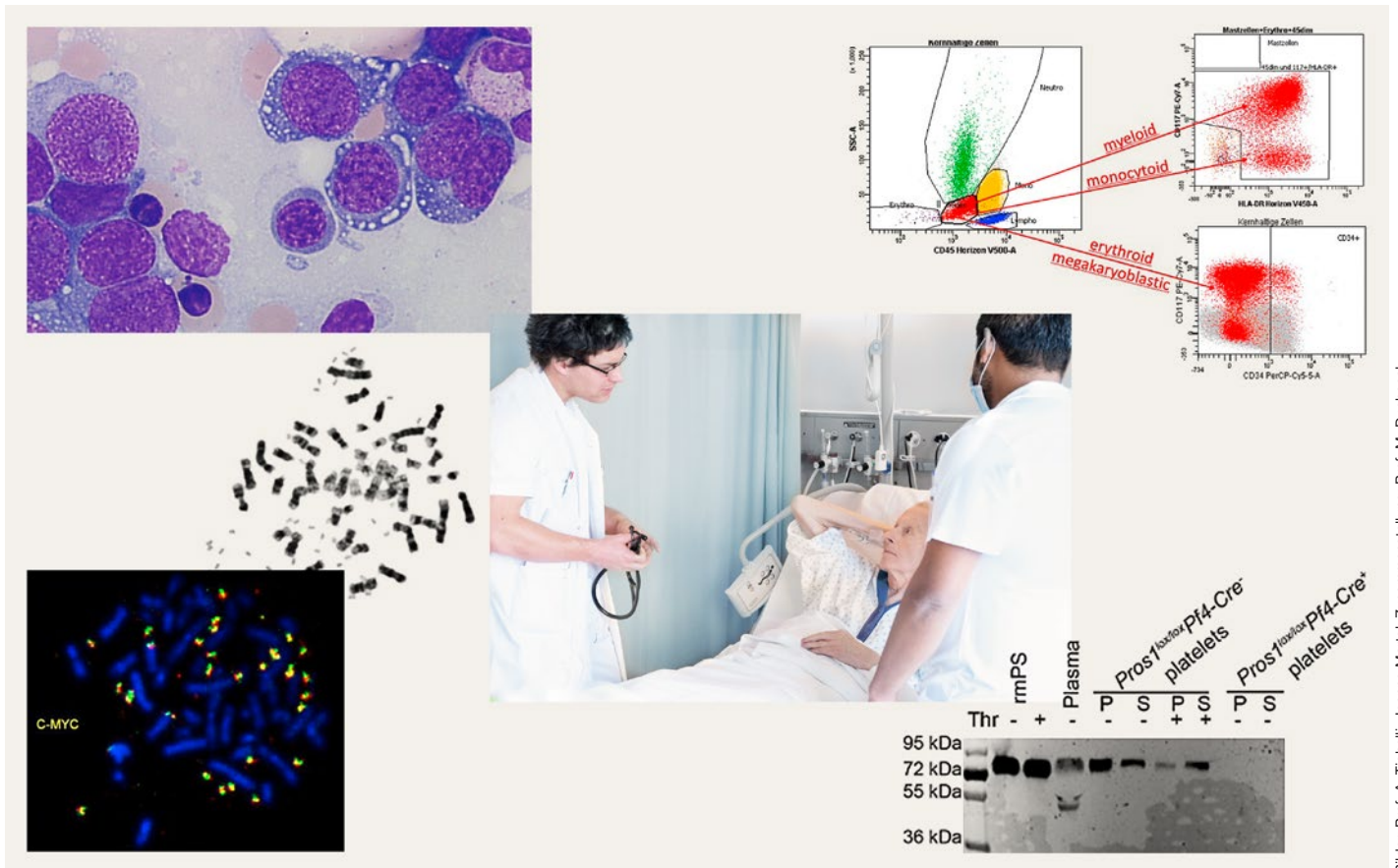




Bilder: Prof. A. Tichelli, Jeanne Martel; Zusammenstellung: Prof. M. Duchosal

Klinische und labormedizinische Arbeitsbereiche in der Hämatologie.

Schlaglicht: Hämatologie

Jüngste Entwicklungen in der Hämatologie, Teil 2

Die Hämatologie ist ein Fachgebiet, das sich sowohl im Laborbereich als auch bei der klinischen Behandlung von Patientinnen und Patienten stark entwickelt. Dieser zweiteilige¹ Artikel enthält eine Zusammenstellung von kurzen Übersichten, die sich auf die jüngsten Entwicklungen konzentrieren.

Prof. Dr. med. Michel André Duchosal^a; Prof. Dr. med. Lorenzo Alberio^a; Prof. Dr. med. Anne Angelillo-Scherrer^b; Prof. Dr. med. Caroline Arber^{c,d}; Prof. Dr. med. Stefan Balabanov^e, PhD; PD Dr. med. Sabine Blum^f; Prof. Dr. med. Steffen Böttcher^g; Prof. Dr. med. Andreas Buser^g; Dr. med. Anne Cairoli^f; Prof. Dr. med. Yves Chalandon^h; Prof. Dr. med. Christoph Driessenⁱ; PD Dr. med. Stefano Fontana^j; Dr. med. Francesco Grandoni^j; Dr. med. Michael Gregor^k; PD Dr. med. Laura Infanti^g; Dr. med. Jean-François Lambert^l; Prof. Dr. med. Sara Christina Meyer^b, PhD; Prof. Dr. med. Jakob Passweg^m, MS; Dr. sc. nat. Naomi Azur Porret^b; Prof. Dr. med. Davide Rossiⁿ, PhD; Prof. Dr. Jacqueline Schoumans^o, PhD, ErCLG; Dr. med. Rahel Schwotzer^o; PD Dr. med. Jan-Dirk Studt^e; Prof. Dr. med. Georg Stüssi^p; PD Dr. med. Alexandre Theodorides^q; Prof. Dr. med. André Tichelli^m; Dr. med. Corinne Widmer^q; Prof. Dr. med. Thorsten Zenz^e

^a Service et Laboratoire central d'hématologie, Départements d'oncologie et de médecine de laboratoire et pathologie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne;

^b Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern; ^c Services d'hématologie et immuno-oncologie, Département d'oncologie, CHUV, Lausanne; ^d Ludwig Institute for Cancer Research, Lausanne; ^e Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich; ^f Service d'hématologie, Département d'oncologie, CHUV, Lausanne; ^g Blutspendezentrum SRK beider Basel, Basel; ^h Service d'hématologie, Département d'oncologie, Hôpitaux universitaires Genève (HUG), Genève; ⁱ Klinik für Onkologie und Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ^j Interregionale Blutspende SKR, Bern; ^k Hämatologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern; ^l Oncologie et hématologie, Hôpital de Nyon, Groupement hospitalier de l'ouest lémanique S.A. (GHOL), Nyon; ^m Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Basel, Basel; ⁿ Hematologia, Istituto oncologico di ricerca, Università della Svizzera Italiana, Bellinzona; ^o Laboratoire d'oncogénomique, Laboratoire central d'hématologie, Département de médecine de laboratoire et pathologie, CHUV, Lausanne; ^p Clinica di ematologia, Istituto oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), e Laboratorio di ematologia, EOLAB, Istituto oncologico della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), Bellinzona; ^q Labormedizin, Universitätsspital Basel, Basel

¹ Teil 1 dieses Schlaglichtes ist in der vorangehenden Ausgabe des Swiss Medical Forums erschienen.

Dieses Hämatologie-Schlaglicht wurde von Hämatologinnen und Hämatologen aus der ganzen Schweiz verfasst und spiegelt eine gemeinsame Arbeit der Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie wider. Die einzelnen Beiträge beziehen sich auf die wichtigsten Aktivitäten und Krankheiten, die von den Fachärzten und -ärztinnen behandelt werden.

Chronische Leukämien: mehr zielgerichtete Therapien für die CLL und CML

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) erfordert in der Regel keine sofortige Behandlung. Bei Progression wird die Immunchemotherapie nun durch Therapien ersetzt, die auf die Signalwege abzielen.

Nach der erfolgreichen Hemmung der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) durch Ibrutinib wurde dieses in zwei Studien randomisiert mit Acalabrutinib und Zanubrutinib verglichen [1, 2]. Diese Substanzen hemmen die BTK spezifischer und zeigten eine höhere Ansprechrate und weniger kardiale Nebenwirkungen (Vorhofflimmern und Hypertonie) als Ibrutinib. Acalabrutinib zeigte ein mit Ibrutinib vergleichbares progressionsfreies Überleben («progression-free survival» [PFS]) (38,4 Monate) und Zanubrutinib ein längeres PFS als Ibrutinib (Hazard Ratio = 0,65, $p = 0,0024$). Derzeit gibt es keine Studien, die diese Dauerbehandlungen mit der Kombination aus dem Inhibitor des antiapoptischen Proteins BCL-2 («B-Cell Lymphoma 2»), Venetoclax, und Obinutuzumab vergleichen, die nur zwölf Monate lang angewendet wird [3].

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine hämatopoetische Neoplasie, die mit dem Vorhandensein der BCR-ABL-Fusion assoziiert ist. Eine sofortige Behandlung mit einem BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitor (-TKI) ist erforderlich. Es stehen verschiedene TKI zur Verfügung (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib), mit denen in den meisten Fällen ein komplettes Ansprechen erreicht werden kann. Bei Rückfall oder Resistenz stehen zwei Substanzen zur Verfügung: Ponatinib, der einzige TKI, der bei der Resistenzmutation T315I wirksam ist, und Asciminib, das anders auf BCR-ABL wirkt als die übrigen TKI, mit weniger kardiovaskulären Nebenwirkungen [4].

Lymphome

Leider erfahren 20–30% der Patientinnen und Patienten nach einer vollständigen Remission eines diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) einen Rückfall und 10–15% sind refraktär gegenüber der Erstlinientherapie. Die Prognose dieser Patientinnen und Patienten ist besonders ungünstig. Die Immuntherapie ist dabei, dieses Paradigma zu ändern.

«Chimeric Antigen Receptor T-Cell» (CAR-T-Zell)-Therapien haben ein anhaltendes

therapeutisches Ansprechen bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL gezeigt (siehe Teil 1 dieses Artikels). Manche Personen kommen jedoch für eine CAR-T-Zell-Therapie nicht infrage oder erleiden nach der CAR-T-Zell-Therapie einen Rückfall. Bispezifische Antikörper, die zwei verschiedene Antigene CD20 und CD3 binden und T-Zellen mit B-Lymphom-Zellen in Kontakt bringen, sind die vielversprechendsten zukünftigen Optionen. Einige bispezifische Antikörper haben bei rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, auch nach CAR-T-Zell-Therapie, eine mediane Ansprechdauer von 7,6 Monaten und bei Patientinnen und Patienten mit komplettem Ansprechen eine mediane Ansprechdauer von 22,8 Monaten gezeigt. Weitere Studien sind jedoch erforderlich, um die optimale Reihenfolge dieser Behandlungen beim DLBCL zu untersuchen.

Bei indolenten B-Zell-Lymphomen, insbesondere beim follikulären Lymphom (FL), kann die Überlebenszeit mehrere Jahrzehnte betragen. Leider sprechen einige Patientinnen und Patienten nur kurzzeitig auf eine Erstlinientherapie an (Rückfall innerhalb von 24 Monaten) oder zeigen eine histologische Transformation, die mit einem viel früheren Sterberisiko verbunden ist. Die CAR-T-Zell-Therapie und die bispezifischen Antikörper könnten dieses Paradigma wiederum verändern. Studien haben gezeigt, dass die CAR-T-Zell-Therapie nach zwei Linien zu beeindruckenden Gesamt- und kompletten Ansprechraten («overall response rate» [ORR] und «complete response» [CR]) führt.

Bispezifische Antikörper sind ebenfalls eine vielversprechende Behandlungsalternative für rezidivierende niedriggradige B-Zell-Lymphome und wurden bei Patientinnen und Patienten mit FL untersucht, die mindestens zwei Therapielinien erhalten hatten. Diese Behandlungen zeigten eine Rate an kompletten Remissionen von 60% und eine mediane Ansprechdauer von 22,8 Monaten. Laufende Studien untersuchen die Wirksamkeit von bispezifischen Antikörpern als Erstlinientherapie in Kombination mit Chemotherapie oder dem immunmodulatorischen Wirkstoff Lenalidomid.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Behandlung von Lymphomen in eine neue Ära des hochwirksamen Immun-Targetings mit Zelltherapie (CAR-T) und bispezifischen Antikörpern eintritt.

Wesentliche Fortschritte aufgrund immuntherapeutischer Ansätze beim MM

In der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms (MM) sind Induktionstherapie, Hochdosis-Chemotherapie und Erhaltungstherapie immer noch Standard. Durch die Hinzunahme eines CD38-Antikörpers (Daratumumab, Isatuximab)

zu einer Triplet-Induktion mit Immunmodulator ([IMiD]; Lenalidomid, Thalidomid) wird das statistische Überleben verlängert und progressionsfreie Zeiten («progression-free survival» [PFS]) >6 Jahre werden erreicht. In gut $\frac{2}{3}$ der Fälle sind die Remissionen molekular negativ («minimal residual disease» [MRD] negativ), ein Teil davon könnten Langzeitremissionen sein. Bei älteren Patientinnen und Patienten ohne Möglichkeit einer Hochdosis-Chemotherapie bewirkt die Kombination Lenalidomid/Dexamethason mit CD38-Antikörpern circa 90% Therapieansprechen, eine mittlere PFS >5 Jahre und einen statistischen Überlebensvorteil bei guter Verträglichkeit.

In fortgeschrittener Krankheitssituation definiert sich eine neue Patientenpopulation: Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress nach Exposition gegenüber den drei wesentlichen Medikamentenklassen, CD38-Antikörper, IMiD, Proteasom-Inhibitor («triple-class exposed»). Bisherige Therapien erreichen hier eine 30–40%ige Ansprechrate und vier Monate PFS. Die Verfügbarkeit von bispezifischen Antikörpern und CAR-T-Zellen markiert hier ein neues Zeitalter der Myelomtherapie mit Ansprechraten von 60–100% und PFS >1–2 Jahren und diese Substanzen stellen daher den neuen Standard für die Behandlung des «triple-class»-exponierten, refraktären MM dar.

Für die Behandlung der AL-(Leichtketten-) Amyloidose ist die Kombination Daratumumab, Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason (hämatologische Ansprechrate 78,5%; Organ-Ansprechraten: Herz 41,5%, Niere 53% nach sechs Monaten) in der Schweiz zugelassen.

Myeloproliferative Neoplasien

Therapieoptionen für myeloproliferative Neoplasien (MNP) haben in den letzten Jahren wichtige Entwicklungen erlebt. Dank moderner Sequenzierungstechnologien wurden Einblicke in die molekulare Pathogenese gewonnen. Dies ermöglichte zielgerichtete Therapieansätze. So hemmt Ruxolitinib, ein Janus-Kinase-(JAK-)1/2-Inhibitor, die Aktivierung des JAK2-Signalwegs, die bei MPN zentral ist. Ruxolitinib reduziert Symptomlast und Splenomegalie, eine grundlegende Krankheitsmodifikation wird jedoch nicht erreicht. Bei fortgeschrittenen MPN limitieren Zytopenien den Einsatz zusätzlich. Entwicklungen, die diese Limitationen adressieren, sind im Gang:

- Eine Kombination mit pegyliertem Interferon-alpha wurde in der RUXOPEG-Studie untersucht. Sie ermöglicht eine Reduktion des JAK2-mutierten MPN-Klons und hat krankheitsmodifizierendes Potential.
- Die JAK2-Inhibitoren Mometinib und Pacritinib, die kurz vor der Zulassung stehen,

hemmen auch den Hepcidin-Regulator ACVR1 und verbessern die Anämie bei fortgeschrittenen MPN. Pacritinib zeigt auch ein günstiges Profil bei Thrombozytopenie, was auch bei fortgeschrittenen MPN/Zytopenien eine Möglichkeit zur JAK-Inhibitor-Therapie eröffnet [5, 6].

- Mit der Entwicklung eines monoklonalen Antikörpers gegen mutiertes Calreticulin, dem zweithäufigsten Onkogen bei MPN, ist 2022 ein Durchbruch gelungen. Diese Immuntherapie induziert eine Reduktion des MPN-Klons. Hinweise auf einen krankheitsmodifizierenden Effekt aus klinischen Studien werden mit Spannung erwartet.

Damit haben wichtige zielgerichtete Therapieoptionen für MPN die klinische Anwendung erreicht. Wir dürfen gespannt sein, wie sich diese vielversprechenden Therapiekonzepte in den nächsten Jahren entwickeln werden.

Neues von AML, ALL und MDS

Bei myelodysplastischem Syndrom (MDS) wurde die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) angepasst, die Einteilung der verschiedenen Subtypen erfolgt vermehrt nach genetischen Aberrationen. Für die Behandlung des MDS mit SF3B1-Mutation, das mit Ringsideroblasten einhergeht, wurde Luspatercept zugelassen. Hauptproblem besteht in einer häufig intensiv transfusionsbedürftigen Anämie. Die Gabe von Luspatercept, der als sogenannter Erythrozyten-Reife-Aktivator über das Eingreifen in Proteine der TGF- β -Superfamilie wirkt, kann bei einem hohen Prozentsatz dieser Patientinnen und Patienten zu Transfusionsunabhängigkeit führen [7].

Für ältere Personen mit neudiagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Induktionschemotherapie geeignet sind, waren die Therapieoptionen bisher sehr limitiert. Mit der Kombination von hypomethylierenden Substanzen (Decitabin oder Azacytidin) mit dem BCL2-Inhibitor Venetoclax steht nun erstmals eine in der Regel gut verträgliche, ambulant applizierbare Therapie zur Verfügung, die mit einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens einhergeht und unter Umständen eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation mit kurativer Intention ermöglicht [8].

Die Einführung pädiatrisch inspirierter Therapieprotokolle hat zu einer deutlichen Verbesserung des Outcomes von Patientinnen und Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) geführt. Das Hinzufügen von Immuntherapie mit Blinatumomab («bispecific T cell engager» [BiTE®], anti-CD19 und -CD3) und Inotuzumab-Ozogamicin (anti-CD22 assoziiert mit einer Chemotherapie der Klasse

Calicheamicin) vor allem für Philadelphia-negative und -positive B-Zell akute lymphatische Leukämien (B-ALL) hat diese Protokolle revolutioniert und eine Kombination mit klassischer Chemotherapie oder auch als Einzeltherapie erlaubt Überlebensraten von >80% [9].

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Michel André Duchosal
Service d'hématologie et Laboratoire central d'hématologie
Départements d'oncologie et de médecine de laboratoire et pathologie
Centre hospitalier universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
[michel.duchosal\[at\]chuv.ch](mailto:michel.duchosal[at]chuv.ch)

Disclosure Statement

MAD: Research Consortium Grant (zuhanden der Institution) der European Commission for Research and Innovation, Zuschüsse für die Teilnahme an Kongressen (zuhanden der Institution) von Sanofi, Astra-Zeneca und Gilead. CAB: Forschungsunterstützung (zuhanden der Institution) von Krebsforschung Schweiz, dem Schweizerischen Nationalfonds, der ISREC Stiftung, der Stiftung zu Krebsbekämpfung, der Fondation Leenaards, der Helmut Horten Stiftung, der Fondation Emma Munschamp; Lizenzgebühren/Lizenzen von Immatics (zuhanden ehemaliger Institution und persönlich); Beratungshonorare (zuhanden Institution und persönlich) von Gilead, Janssen und BMS; Vortragshonorare von Gilead (zuhanden Institution und persönlich); Zuschüsse für Teilnahme an Veranstaltungen / Reisekosten (zuhanden Institution) von Gilead, Janssen und BMS; diverse Patente/Patentanträge (US Patent 20170335290A1, European Patent EP 3212774A4; US patent application, number 62/473679; US provisional patent application, number 62/659971). YC: Vortragshonorare (zuhanden der Institution) von Jazz, Incyte, Pfizer; Zuschüsse für die Teilnahme an Veranstaltungen / Reisekosten (zuhanden der Institution) von MSD, Novartis, Incyte, BMS, AbbVie, Roche, Jazz, Gilead, Amgen, AstraZeneca und Servier. SF: Forschungsunterstützung (zuhanden Institution) der Humanitären Stiftung SKR. FG: Zuschuss (zuhanden Institution) für Teilnahme an Advisory Board (SOBI 2022). MG: Beraterhonorare (zuhanden Institution) von AbbVie, AstraZeneca, Beigene und Janssen; Vortragshonorar (zuhanden Institution) von AstraZeneca; Vergütung für Expertengutachten (zuhanden Institution) von AbbVie; Zuschüsse für die Teilnahme an Veranstaltungen / Reisekosten (zuhanden der Institution) von AbbVie, AstraZeneca, Beigene, Janssen und Roche. JFL: Forschungsunterstützung (zuhanden Institution) von AbbVie; Beraterhonorar (zuhanden Institution) von Incyte; Zuschüsse für die Teilnahme an Veranstaltungen / Reisekosten von Beigene und Janssen; Zuschüsse für die Beratung bei Data Safety Monitoring Boards oder Advisory Boards von AbbVie, Sanofi und Incyte. SCM: Grants vom Schweizerischen Nationalfonds (PCEFP3_181357), von der Cancer League Basel und der Stiftung für krebserkrankte Kinder Regio Basiliensis (KLbB-4784-02-2019), der Foundation for the Fight against Cancer sowie Forschungsunterstützung von AJAX Therapeutics; Beraterhonorare von Celgene/BMS, Novartis und GSK; Vortragshonorare von Celgene/BMS, Novartis, GSK und AbbVie; Zuschüsse für die Teilnahme an Veranstaltungen / Reisekosten von AbbVie, OrphaSwiss GmbH, Janssen und Amgen; Patente (PAT058952-US-PSP und PAT058953-US-PSP, Einreichung mit Novartis 2020); Zuschüsse für die Teilnahme an Data Safety Monitoring Boards oder Advisory Boards von Celgene/BMS, Novartis und GSK. DR: Grants (zuhanden Institution) von AbbVie und AstraZeneca; Vortragshonorare von AbbVie, AstraZeneca,

Beigene, BMS, Janssen, Lilly. RS: Sponsoring (zuhanden Institution) für Amyloidosis-Symposium von Janssen, Alnylam, AstraZeneca, Sanofi und Pfizer; Zuschuss für Teilnahme an Advisory Board von Alnylam.

GS: Grant von Novartis; Beraterhonorare von Roche und Novartis; Zuschüsse für die Teilnahme an Veranstaltungen / Reisekosten von AbbVie und Gilead.

TZ: Beraterhonorare von AbbVie, Roche, Beigene, AstraZeneca, Lilly, Janssen, Novartis, Gilead, BMS; Vortragshonorare von AbbVie, Roche, Beigene, AstraZeneca, Janssen, Novartis, Gilead, BMS. Die anderen Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39:3441–52.
- 2 Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaczmarek M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023;388:319–32.
- 3 Fischer K, AlSawaf O, Bahlo J, Fink A-M, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019;380:2225–36.
- 4 Rea D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021;138:2031–41.
- 5 Verstovsek S, Gerdts AT, Vannucchi AM, Al-Ali HK, Lavie D, Kuykendall AT, et al. Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2023;401:269–80.
- 6 Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, Egyed M, Szoke A, Suvorov A, et al. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e225–e236.
- 7 Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein V, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *New Engl J Med*. 2020;382(2):140–51.
- 8 DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med*. 2020;383(7):617–29.
- 9 Foà R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo M-C, et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *New Engl J Med*. 2020;383(17):1613–23.



Prof. Dr. med. Michel André Duchosal
Service d'hématologie et Laboratoire central d'hématologie, Départements d'oncologie et de médecine de laboratoire et pathologie, CHUV, Lausanne