



Prof. Dr. med.
Markus G. Manz
Zürich



PD Dr. med.
Alexandre Theocharides
Zürich

Ausgewählte Studien aus der Hämato-Onkologie

vorgestellt und kommentiert von Prof. Markus G. Manz und PD Dr. Alexandre Theocharides
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich

Alexandre.Theocharides@usz.ch

Luspatercept bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen von geringem Risiko

Quelle: Fenaux P et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2020;382:140-51

Hintergrund

Patienten mit Anämie und myelodysplastischen Syndromen (MDS) von geringerem Risiko, bei denen die Therapie mit Erythropoiesestimulierenden Mitteln nicht wirksam ist, werden im Allgemeinen von Erythrozyten-Transfusionen abhängig. Luspatercept, ein rekombinantes Fusionsprotein, das transforming growth factor β superfamily Liganden zur Reduzierung der SMAD2- und SMAD3-Signalübertragung bindet, zeigte vielversprechende Ergebnisse in einer Phase 2-Studie.

Methoden

In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Phase 3-Studie (MEDALLIST) wurden Patienten mit MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder mittlerem Risiko (definiert nach dem Revised International Prognostic Scoring System) mit Ringsideroblasten, die regelmässig Erythrozyten-Transfusionen erhalten hatten, zu Luspatercept (in einer Dosis von 1,0 bis 1,75 mg pro Kilogramm Körpergewicht) oder Placebo alle 3 Wochen subkutan randomisiert. Der primäre Endpunkt war Transfusionsunabhängigkeit während 8 Wochen oder länger während der Wochen 1 bis 24, und der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Unabhängigkeit von Transfusion während 12 Wochen oder länger, untersucht während der Wochen 1 bis 24 und während der Wochen 1 bis 48.

Resultate

Von den 229 eingeschlossenen Patienten wurden 153 in die Luspatercept- und 76 in die Placebo-Gruppe zugeteilt; die Ausgangscharakteristika der Patienten waren ausgeglichen. Die Transfusionsunabhängigkeit während 8 Wochen oder länger wurde bei 38% der Patienten in der Luspatercept-Gruppe, verglichen mit 13% in der Placebo-Gruppe ($P < 0,001$) erreicht. Ein höherer Prozentsatz von Patienten in der Luspatercept-Gruppe als in der Placebo-Gruppe erfüllte den wichtigsten sekundären Endpunkt (28 % gegenüber 8% für die Wochen 1 bis 24 und 33% gegenüber 12% für Wochen 1 bis 48; $p < 0,001$ für beide Analysen). Zu den häufigsten Luspatercept-assoziierten Nebenwirkungen (egal welchen Grades) gehörten Müdigkeit, Durchfall, Asthenie, Übelkeit, und Schwindelgefühl. Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen nahm mit der Zeit ab.

Schlussfolgerungen

Luspatercept reduzierte den Schweregrad der Anämie bei Patienten mit MDS von geringerem Risiko mit Ringsideroblasten, die regelmässig Erythrozyten-Transfusionen erhalten hatten und die an einer Krankheit litten, die auf Erythropoiesestimulierende Substanzen nicht mehr ansprachen oder diese wegen eines unerwünschten Ereignisses abgesetzt hatten.

Kommentar

- ▶ Das MDS mit Ringsideroblasten macht ca. 20% aller MDS-Subtypen aus (mit unilineärer und multilineärer Dysplasie) und geht häufig mit einer Anämie aufgrund ineffektiver Erythropoiese einher.
- ▶ Luspatercept führt zu einer verminderten Signalübertragung von SMAD2 und SMAD3, welche bei MDS-Patienten mit ineffektiver Erythropoiese hochreguliert ist und eine erythroide Differenzierung inhibiert. In MDS- und Thalassämie-Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass Luspatercept die ineffektive Erythropoiese korrigieren und zu einem Hämoglobin-Anstieg führen kann.
- ▶ Im November 2019 wurde Luspatercept (REBLOZYL®) für die Therapie von transfusions-abhängigen Thalassämie-Patienten durch die FDA zugelassen.
- ▶ Bemerkenswert ist, dass 95% aller in dieser Studie behandelten Patienten Erythropoiesestimulierende Substanzen vor Studien-

Einschluss erhalten hatten (Einschlusskriterium war Transfusionsabhängigkeit).

- ▶ Im Vergleich zu Luspatercept führte Lenalidomid in einer Placebo-kontrollierten Studie bei einem ähnlichen Patientenkollektiv zu einer Transfusionsunabhängigkeit nach 8 Wochen in 26.9% der Lenalidomid-behandelten Patienten und 2.5% der mit Placebo behandelten Patienten. Somit scheint in diesem retrospektiven, nicht randomisierten Vergleich Luspatercept in dieser MDS-Patientengruppe effektiver als Lenalidomid zu sein (1). Es bleibt jedoch unklar, wieso deutlich mehr Placebo-behandelte Patienten in der MEDALLIST-Studie Transfusions-unabhängig wurden (13%!). Lenalidomid-behandelte Patienten entwickeln jedoch deutlich häufiger schwere Zytopenien als Patienten unter Luspatercept. Mit der hypomethylierenden Substanz 5-Azacitidin konnte im Vergleich hierzu eine Transfusionsabhängigkeit nach 8 Wochen bei 15% der Patienten dokumentiert werden (2).

► Interessanterweise korrelierte die Anzahl somatischer Mutationen nicht mit einem schlechteren Ansprechen auf Luspatercept. Dies könnte auch bedeuten, dass Patienten mit MDS und ungünstigerem Mutationsprofil von Luspatercept profitieren könnten. Das wäre ein Vorteil gegenüber Lenalidomid, welches vorwiegend bei MDS mit einer Deletion 5q ohne zusätzliche zytogenetische Aberrationen sich günstig auf die Anämie auswirkt. Diese Frage wird auch durch die COMMANDS-Studie beantwortet werden, welche im Gegensatz zur MEDALLIST-Studie die Wirkung von Luspatercept auch bei anderen MDS-Subtypen untersucht.

► Der Einsatz von Luspatercept wird aktuell auch bei Myelofibrose (primär oder sekundär nach Polycythaemia vera/Essentieller Thrombozythämie) untersucht. Beim letzten ASH-Meeting wurden auch bei dieser Indikation vielversprechende Resultate gezeigt (NCT03194542).

1. Santini V, Almeida A, Giagounidis A, et al. Randomized phase III study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes and ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *J Clin Oncol* 2016;34:2988-96.
2. Tobiasson M, Dybedahl I, Holm MS, et al. Limited clinical efficacy of azacitidine in transfusion-dependent, growth factor-resistant, low- and Int-1-risk MDS: results from the nordic NMDSG08A phase II trial. *Blood Cancer J* 2014;4(3):e189.

Limitierte Konkordanz für klonale Hämatopoese bei älteren Zwillingen

Quelle: Fabre MA et al. Concordance for clonal hematopoiesis is limited in elderly twins. *Blood*. 2020;135(4):269-273

Hintergrund

Obwohl der Erwerb von Leukämie-assoziierten somatischen Mutationen durch eine oder mehrere hämatopoetische Stammzellen mit zunehmendem Alter unvermeidlich ist, sind ihre Folgen sehr variabel und reichen von der klinisch stummen klonalen Hämatopoese (CH) bis zur leukämischen Progression. Zur Untersuchung des Einflusses vererbbarer Faktoren auf die CH, wurde eine gezielte Tiefensequenzierung der Blut-DNA von 52 monozygoten (MZ) und 27 dizygoten (DZ) Zwillingspaaren (im Alter von 70-99 Jahren) durchgeführt.

Mit diesem hochsensiblen Ansatz wurde CH (Häufigkeit der Allel-Variante $\geq 0.5\%$) bei 62% der Einzelpersonen identifiziert. Es wurde keine höhere Konkordanz für CH innerhalb von MZ-Zwillingspaaren

im Vergleich zu DZ-Zwillingspaaren oder zu dem, was zufällig erwartet wird, festgestellt. Es wurden jedoch 2 MZ-Paare identifiziert, bei denen beide Zwillinge die identischen seltenen somatischen Mutationen trugen, was auf eine gemeinsame Ursprungszelle hindeutet. Bei 3 MZ-Zwillingspaaren schliesslich, die Mutationen in den gleichen Treibergenen aufwiesen, zeigten serielle Blutproben, die im Abstand von 4 bis 5 Jahren entnommen wurden, erhebliche Zwillingen-zu-Zwillingen-Variabilität der klonalen Evolution. Diese Ergebnisse legen nahe, dass das vererbte Genom nicht einen dominierenden Einfluss auf das Verhalten von Erwachsenen-CH ausübt und erbringen den Nachweis, dass CH Mutationen im Uterus erworben werden könnten.

Klonale Hämatopoese bei älteren Zwillingen: Konkordanz, Diskordanz und Mortalität

Quelle: Hansen JW et al Clonal hematopoiesis in elderly twins: concordance, discordance, and mortality. *Blood*. 2020;135:261-268.

Hintergrund

Die klonale Hämatopoese (CH) unbestimmten Potentials (CHIP) wird definiert durch Mutationen in myeloischen Neoplasie-assoziierten Genen mit einer Allelfrequenz von mindestens 2%. Neue Studien haben eine mögliche genetische Veranlagung für CH postuliert. Um dieses Phänomen weiter zu untersuchen, wurde eine bevölkerungsbezogene Studie mit 594 Zwillingen von 299 Paaren im Alter von 73 bis 94 Jahre durchgeführt, alle mit > 20 Jahren Follow-up. Es wurde DNA aus peripherem Blut mit einem 21-Gen-Panel bei einer mittleren Abdeckung von 6179X sequenziert. Die fall-basierten Konkordanzraten für Mutationen wurden berechnet, um die genetische Veranlagung zu beurteilen. Mutationen wurden bei 214 (36%) der Zwillinge identifiziert. Während 20 Zwillingspaare Mutationen innerhalb der gleichen Gene aufwiesen, wurde die exakt gleiche Mutation nur bei 2 Zwillingspaaren beobachtet. Es konnte kein signifi-

kanter Unterschied für spezifische Gen-, Untergruppen- oder CHIP-Mutationen insgesamt in der fall-basierten Konkordanz-Analyse zwischen eineiigen und zweieiigen Zwillingen gefunden werden.

Es konnte kein signifikantes Vererbungsmuster nachgewiesen werden. Bei für CHIP-Mutationen diskordanten Paaren wurde untersucht, ob ein von CHIP betroffener Zwilling vor dem nicht betroffenen Zwilling verstarb. Ein Total von 127 Zwillingspaaren waren für eine Mutation diskordant und in 61 (48%) Fällen starb der betroffene Zwilling zuerst ($P = 0.72$). Insgesamt wurde somit in dieser Zwillingstudie keine genetische Veranlagung für CHIP-Mutationen gefunden. Die zuvor beschriebene Assoziation zwischen CHIP-Mutationen und erhöhter Mortalität konnte in einem direkten Vergleich zwischen Zwillingen, die für CHIP-Mutationen diskordant waren, nicht bestätigt werden.

Kommentar

- ▶ Diese Studien mit eineiigen und zweieiigen Zwillingen suggerieren, dass klonale Hämatopoiese (CH) nicht auf einer genetischen Prädisposition beruht. Viel eher tritt CH sporadisch/zufällig auf und wird durch Umgebungsfaktoren beeinflusst.
 - ▶ Da beide Studien bei einem älteren Patientengut (≥ 70 Jahre) durchgeführt wurden, kann diese Aussage nur für diese Altersgruppe getroffen werden und schliesst eine genetische Prädisposition für CH bei jüngeren Patienten nicht aus. Um eine ähnliche Studie bei jüngeren Patienten durchzuführen, müssten jedoch deutlich mehr Zwillingspaare untersucht werden, da die CH-Inzidenz bei jüngeren Individuen tiefer ist.
 - ▶ Des Weiteren beziehen sich die vorgestellten Daten vorwiegend auf die häufigsten CH-Genmutationen (TET2 und DNMT3a), so dass keine Aussage hinsichtlich genetischer Prädisposition anderer seltenerer Mutationen getroffen werden kann.
 - ▶ Erstaunlich ist, dass in beiden Studien der Nachweis von CH nicht mit einer höheren Mortalität assoziiert war. Diese Assoziation war in den ersten CH-Studien gezeigt und auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zurückgeführt worden (1,2). Des Weiteren konnte in der Studie von Hansen et al. auch keine Assoziation mit der Entwicklung von hämatologischen Neoplasien nachgewiesen werden. Einen Grund für diese Unterschiede könnte die deutlich niedrigere Anzahl untersuchter Patienten in den Zwillingstudien sein. Zudem könnte es auch am selektionierten, älteren Kollektiv liegen. Umgekehrt zeigt dies, dass wir mit der Interpretation und vor allem Anwendung von frühen retrospektiven Studien zum Thema CH und möglichen klinischen Konsequenzen vorsichtig umgehen müssen.
 - ▶ Diese Studien zeigen auch, dass Mutationen in TET2 und DNMT3a sehr wahrscheinlich nicht als genetische Ursache für die familiäre Häufung von Tumorleiden und chronischen myeloischen Neoplasien, welche in Zwillingstudien postuliert wurde, in Frage kommen.
 - ▶ In der Studie von Hansen et al. entwickelten 27 Zwillinge eine hämatologische Neoplasie, wobei es sich in 2/3 der Fälle interessanterweise um lymphatische Neoplasien handelte. Diese Beobachtung suggeriert, dass CH ähnlich wie bei soliden Tumoren die Entstehung von nicht-myeloischen hämatologischen Neoplasien fördern könnte, z.B durch Alterationen in der Funktion des Immunsystems.
1. Genovese G, Köhler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med.* 2014;371(26):2477-2487.
 2. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Agerelated clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med.* 2014; 371(26):2488-2498.