

Neues vom ASH für Myelom- und Lymphom-PatientInnen 2021

Der ASH ist der weltgrößte jährlich stattfindende Hämatologen Kongress. Internationale Experten präsentieren bei diesem Kongress neue Studienergebnisse und Leitlinien für Diagnosen und Therapien.

Am 2. Februar 2021 veranstaltete die Myelom- und Lymphomhilfe Österreich eine virtuelle Vortragsreihe, in deren Rahmen vier Experten die neuesten Studienergebnisse und Leitlinien zur Diagnose und Therapie von Lymphomen, dem Multiplen Myelom, CLL und MDS präsentierten, die beim ASH vorgestellt wurden.

Inhalt

Multiples Myelom	2
Diffuses Großzelliges B-Zell-Lymphom, Follikuläres Lymphom.....	6
Chronisch Lymphatische Leukämie	10
Myelodysplastisches Syndrom	14

Multiplles Myelom

Im Vortrag von Herrn **Univ.-Prof. Dr. Heinz Ludwig** gab es für Patienten mit multiplm Myelom und ihre Angehörigen viel Neues vom ASH 2020 zu erfahren: Therapieverbesserungen und neue Methoden zur Behandlung des multiplen Myeloms wurden gleichermaßen vorgestellt.

Die Wirksamkeit unterschiedlicher Behandlungsmöglichkeiten bei Hochrisikopatienten wurde in der FORTE-Studie getestet.

Die Behandlung von Patienten mit multiplm Myelom hängt von deren Alter und Allgemeinzustand ab. Bei ‚jungen Patienten‘ (unter 65-70 Jahren) wird eine autologe Stammzelltransplantation empfohlen. Diese setzt sich aus mehreren Therapiephasen, nämlich einer Induktionstherapie (meist 4 Zyklen Chemotherapie), Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation, gefolgt von einer sogenannten Konsolidierungstherapie (2-4 Zyklen Chemotherapie) und Erhaltungstherapie zusammen. In der letztgenannten Therapiephase wird versucht das Behandlungsergebnis mit Hilfe niedriger Medikamentendosen zu erhalten.

In der FORTE-Studie ergab sich für die anfängliche Hochdosis-Behandlung eine gute Wirksamkeit der Medikamentenkombination Carfilzomib-Revlimid®-Dexamethason. Diese Kombination oder eine Kombination aus Bortezomib- Revlimid®-Dexamethason wird daher für Hochrisikopatienten in dieser Phase empfohlen. Für die anschließende Erhaltungstherapie zeigte Revlimid® unter allen getesteten Medikamenten die beste Wirkung.

Auch für umfangreich vorbehandelte Patienten konnte die Therapie weiter verbessert werden. Neue Medikamentenformen wie Antikörper-Toxin Konjugate sowie neuartige Therapien mit genetisch modifizierten eigenen Abwehrzellen (CAR-T-Zellen) zeigten gute Ansprechraten für diese Patientengruppe. Das besondere an Antikörper-Toxin Konjugate liegt daran, dass mit Hilfe von Tumor-spezifischen Antikörper das Toxin direkt an die Myelomzellen herangebracht wird. Diese therapeutische ‚Bombe‘ wird dann von den Myelomzellen aufgenommen wo von bestimmten Zellstrukturen das Toxin freigesetzt wird und seine zellabtötende Wirkung entfalten kann. Bei den CAR-T Zell Therapien ist ein umfangreicher Aufwand erforderlich. Zuerst werden den Patienten Immunzellen entnommen. Diese werden dann im Labor genetisch modifiziert und mit einem Rezeptor gegen Myelomzellen ausgestattet. Danach werden die so veränderten Abwehrzellen millionenfach vermehrt und den Patienten wieder infundiert.

Alle Einzelheiten zu Neuerungen in der Behandlung des multiplen Myeloms finden Sie in der Zusammenfassung auf den folgenden Seiten.

Überblick:

- **Therapieverbesserungen:** In der Behandlung von Hochrisikopatienten ist die Kombinationstherapie Carfilzomib-Revlimid® (Lenalidomid-Dexamethason) (KRd) + Transplantation einer Therapie mit KRd überlegen. Carfilzomib-Cyclophosphamid-Dexamethason (KCd) ist hingegen für eine Induktionstherapie nicht zu empfehlen. Daratumumab verbessert in allen Therapiesituationen Ergebnisse
- **Erhaltungstherapie:** KR ist Revlimid® (R) überlegen, Ixazomib ist Placebo überlegen.
- **Vorbehandelte Patienten:** Neue Antikörper Konstrukte (BiTEs) zeigen beachtliche Wirksamkeit bei umfangreich vorbehandelten Patienten. Antikörper-Toxin Konjugate führen bei umfangreich vorbehandelten Patienten zu Remissionen. CAR-T Zellen sind eine neue wirksame Therapieoption für umfangreich vorbehandelte Patienten, die ein von BiTEs unterschiedliches Wirkungs- und Toxizitätsspektrum zeigen.
- **Forschung:** Viele andere neue Substanzen befinden sich in früher klinischer Erprobung.

KRd + Transplantation ist alleinigem KRd überlegen (Hochrisikopatienten)¹

- Neue Ergebnisse der FORTE-Studie: Induktionstherapie mit KRd (Carfilzomib-Revlimid® (= Lenalidomid)-Dexamethason) oder KCd (Carfilzomib-Cyclophosphamid-Dexamethason) und mit oder ohne Transplantation
- **Design:** Verglichen wurden die Therapieoptionen:
KRd x 12 (Zyklen)
KRd x 4, dann Transplantation, dann KRd x 4
KCd x 4, dann Transplantation, dann KCd x 4
Alle Gruppen wurden hinterher randomisiert auf Erhaltung mit KR oder R
- **Ergebnisse:** Die Erhaltungstherapie mit KR war R überlegen hinsichtlich progressionsfreiem Überleben (PFS) und dem nachweisbaren Vorhandensein minimaler Resterkrankung (MRD-Negativität).
KRd x 4 mit Stammzelltherapie und KRd x 12 zeigten eine deutlich bessere Ansprechrate und MRD-Negativität als der KCd-Arm. Der Einsatz von KCd für eine Induktionstherapie ist auf Basis dieser Studie nicht mehr generell zu empfehlen.
Für Hochrisikopatienten reduzierte die Stammzelltransplantation das Risiko eines Rückfalls.

¹ Francesca Gay et al. Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone (KRd) Induction-Autologous Transplant (ASCT)-KRd Consolidation Vs KRd 12 Cycles Vs Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (KCd) Induction-ASCT-KCd Consolidation: Analysis of the Randomized Forte Trial in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) (Abstract 121).

Daratumumab verbessert in allen Therapiesituationen Ergebnisse ²

- Daratumumab-Monotherapie bei umfangreich vorbehandelten Patienten ist eine mittlerweile etablierte, erfolgreiche, gut tolerierte Behandlung. (Ansprechrate ca. 30 %, Vorteile im PFS).
- Daratumumab-VMP (Bortezomib-Melphalan-Prednison) ist VMP in allen Ansprechkriterien überlegen: MRD-Neg. (6,2 % vs. 22,3 %), PFS und Gesamtüberleben (OS).
- Daratumumab-Rd zeigt im Vergleich zu Rd bei älteren Patienten mit neu diagnostizierten MM eine bessere PFS nach 48 Monaten (60 % vs. 38 %). Zudem zeigten sich Vorteile bei Hochrisiko-Patienten.
- Daratumumab VRd vs. VRd zeige bei jüngeren Patienten mit neu diagnostizierten MM eine bessere PFS nach 24 Monaten (94,5 % vs. 90,8 %). Im Gesamtüberleben zeigten sich noch keine Unterschiede (94,7 % vs. 93,3 %). Allerdings war die Ansprechrate besser (MRD-Negativität nach 6 Monaten fast 5 x, nach 12 Monaten fast 10 x besser).
- **Problem:** Bei einem Großteil der Patienten kommt es zu Rezidiven, nach denen die PF-Zeit kürzer ist und mit jedem Rezidiv kürzer wird³

Neue Antikörper Konstrukte (BiTEs) zeigen beachtliche Wirksamkeit bei umfangreich vorbehandelten Patienten⁴⁵⁶

- BiTE[®] ‚Antikörper‘ sind bispezifische single-chain Konstrukte. Die konstruierte Spezifität ermöglicht eine Bindung der AK sowohl an T-Killerzellen als auch an die Tumorzelle, wodurch die Abtötung der Tumorzelle ermöglicht wird. In Untersuchungen führte der BiTE[®] ‚Antikörper‘ AGM 420 zu einer raschen Tumorreduktion. Er bindet an das BCMA-Antigen von MM-Zellen, welches besonders häufig bei weit fortgeschrittenen MM vorkommt. Bei richtiger Dosierung zeigten sich sehr gute Ansprechraten

Antikörper-Toxin Konjugate führen bei umfangreich vorbehandelten Patienten zu Remissionen

- **Wirkungsmechanismus:** Ein durch ein Toxin verstärkter Antikörper bindet an die Tumorzelle, etwa über den BCMA-Rezeptor. Anschließend erfolgt die Aufnahme des Konjugats über Lysosomen, sodass die Freisetzung des Toxins innerhalb der Tumorzelle stattfinden und zur Schädigung der Tumorzelle führen kann.

² Sanchez L, Wang Y, Siegel DS, Wang ML. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2016 Jun 30; 9(1):51. doi: 10.1186/s13045-016-0283-0. PMID: 27363983; PMCID: PMC4929758.

³ Therapieoptionen bei Rezidiven (STUDIENNAME): Daratumumab-Pomalidomid Dexamethason (Pd) vs Pd (APOLLO), Daratumumab-Carfilzomib Dexamethason (Kd) vs Kd (CANDOR), Isatuximab-Pomalidomid Dexamethason (Pd) vs Pd (ICARIA), Isatuximab-Carfilzomib Dexamethason (Kd) vs Kd (IKEMA), Subkutanes Daratumumab-wöchentliches Carfilzomib (PLEADES), Bispezifische AK (BiTEs), CAR-T Zellen

⁴ Bargou R, Leo E, Zugmaier G, Klinger M, Goebeler M, Knop S, Noppeney R, Viardot A, Hess G, Schuler M, Einsele H, Brandl C, Wolf A, Kirchinger P, Klappers P, Schmidt M, Riethmüller G, Reinhardt C, Baeuerle PA, Kufer P. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. *Science.* 2008 Aug 15;321(5891):974-7. doi: 10.1126/science.1158545. PMID: 18703743.

⁵ Löffler A, Kufer P, Lutterbüse R, Zettl F, Daniel PT, Schwenkenbecher JM, Riethmüller G, Dörken B, Bargou RC. A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19 x CD3, induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes. *Blood.* 2000 Mar 15;95(6):2098-103. PMID: 10706880.

⁶ Mack M, Riethmüller G, Kufer P. A small bispecific antibody construct expressed as a functional single-chain molecule with high tumor cell cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Jul 18;92(15):7021-5. doi: 10.1073/pnas.92.15.7021. PMID: 7624362; PMCID: PMC41463.

- **Blenrep®:** Belantamab Mafodotin (Blenrep®) ist ein in Österreich verfügbares Antikörper-Toxin-Konjugat. Als Monotherapie zeigte es bei 35 % sehr schnelles Ansprechen. Die unerwünschte Augentoxizität ist mittlerweile besser als anfangs beherrschbar (durch Therapieintervallverlängerung).

CAR-T Zellen sind eine neue wirksame Therapieoption für umfangreich vorbehandelte Patienten⁷

- **Wirkungsprinzip:** CAR-T Zellen sind genetisch modifizierte patienteneigene Körperzellen, die die Tumorzellen angreifen.
- **Studienergebnisse:** Die LCAR-B38M CAR-T-Zell-Therapie bei Patienten mit Multiplen Myelom zeigte eine 80-100 % Ansprechrate bei annehmbarem Sicherheitsprofil. Das Mediane PFS lag bei 28,2 Monate mit CR (3,2 Monate ohne CR), das Gesamtüberleben (OS) war nach 36 Monaten noch nicht erreicht (ohne CR 7,5 Monate).

Wie unterscheiden sich die Therapieergebnisse von CAR-T Zellen und BiTEs?

- **Effektivität:** CAR-T-Zelltherapien zeigen Ansprechraten 80-100 % (vs. 60-80 % bei BiTEs. Die PFS konnte für beide Therapien noch nicht sicher ermittelt werden (im Studienzeitraum wurde die PFS nicht erreicht).
- **Unterschiede:** CAR-T-Zellen müssen für jeden Patienten individuell hergestellt werden. Darüber hinaus zeigen BiTEs und CAR-T Zellen unterschiedliche Wirkungs- und Toxizitätsspektren.

⁷ Zhao WH, Liu J, Wang BY, Chen YX, Cao XM, Yang Y, Zhang YL, Wang FX, Zhang PY, Lei B, Gu LF, Wang JL, Yang N, Zhang R, Zhang H, Shen Y, Bai J, Xu Y, Wang XG, Zhang RL, Wei LL, Li ZF, Li ZZ, Geng Y, He Q, Zhuang QC, Fan XH, He AL, Zhang WG. A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation antigen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. J Hematol Oncol. 2018 Dec 20;11(1):141. doi: 10.1186/s13045-018-0681-6. PMID: 30572922; PMCID: PMC6302465.

Diffuses Großzelliges B-Zell-Lymphom, Follikuläres Lymphom

Über die Diagnostik und Therapie von Lymphomen referierte Herr OA Priv.-Doz. Dr. Heintel. Neuigkeiten zu den häufigsten Lymphomarten und wichtigen Hindernissen in ihrer Behandlung – dem ZNS-Relapse, den Nebenwirkungen der Chemotherapie, des Rückfalls – wurden vorgestellt.

Das Problem des **ZNS-Relapse**, bei dem Krebszellen sich im zentralen Nervensystem des Patienten festsetzen und von einer Chemotherapie unbehelligt weiterwachsen, wird weiterhin wissenschaftlich untersucht. Es stellt vor allem ein Hindernis in der Behandlung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms dar.

Neue Therapieansätze, die betroffenen Patienten helfen könnten, bieten sogenannte bispezifische Antikörper und CAR-T-Zellen:

Bispezifische Antikörper binden neben Krebszellen auch patienteneigene Abwehrzellen und ermöglichen auf diese Weise die Zerstörung von Krebszellen.

CAR-T-Zellen sind patienteneigene Abwehrzellen, die so verändert werden, dass sie Krebszellen erkennen und angreifen können.

Erste Daten für beide Ansätze zeigten für Hochrisiko-Patienten gute Ergebnisse.

Beide Ansätze könnten in Zukunft eine Chemotherapie für Hochrisikopatienten ergänzen oder ersetzen, wodurch das Problem der versteckten Zellen im Nervensystem umgangen wäre.

Das zweithäufigste Lymphom, das follikuläre Lymphom, wird standardmäßig mit einer Immunchemotherapie behandelt. Eine Immunchemotherapie ist eine Behandlung mit einem Antikörper (Immuntherapie) und einer zusätzlichen Medikation zur Hemmung des Krebswachstums (Chemotherapie).

Die wirksame, aber auch sehr giftige **Chemotherapie** kann einer neuen Studie zufolge durch Lenalidomid ersetzt werden ohne die Behandlungsergebnisse zu mindern. Lenalidomid reguliert dabei die Abwehrreaktion des Körpers.

Lösungsansätze zu einem weiteren Problem in der Lymphomtherapie, dem **Rückfall**, wurden ebenfalls vorgestellt.

Rückfälle beim follikulären Lymphom sind häufig und erschweren eine wirksame Behandlung, da die Dauer des Ansprechens auf eine Behandlung mit jedem Rückfall abnimmt.

Eine neue Studie konnte nun zeigen, dass der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab für Patienten mit Rückfällen die Ansprechrate erhöhen und oft den Krankheitsrückgang bewirken kann.

Schließlich zeigten CAR-T-Zellen auch in einer ersten Untersuchung auch bei der Behandlung von Rückfällen gute Ergebnisse.

Welche Neuigkeiten gibt es zur Therapie des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL)⁸⁹?

- **Hintergrund:** Das DLBCL ist eine aggressiv voranschreitende Krankheit, die prinzipiell heilbar ist. Seit die Immuntherapie nach dem R-Chop-Protokoll eingeführt wurde, sind ca. 64 % der Betroffenen heilbar (43 % bei CHOP). Daten aus einem 10-Jahres-Follow-Up zeigten, dass im Vergleich gleichaltriger Patienten, jene, die 2 Jahre von DLBCL geheilt sind, eine vergleichbare Lebenserwartung aufweisen, wie solche, die niemals an DLBCL erkrankt sind.
- **Problem des ZNS Relapse:** Die Bluthirnschranke schützt das zentrale Nervensystem (ZNS) vor Giften im Blut, bewirkt jedoch auch, dass Chemotherapeutika nicht in ihm wirken können. Möglich ist daher eine Einwanderung von einzelnen Lymphomzellen in das ZNS, wo sie vom Chemotherapeutikum unbehelligt weiter wachsen und in den Körper zurückkehren können. Das Risiko für eines solchen Rückfalls (Relapse) ist gering, steigt jedoch in Abhängigkeit von individuellen Risikofaktoren.
- **Lösungsansätze:**
Die intrathekale (d. h. im Liquorraum erfolgende) Chemotherapie, zeigte bisher geringe vorbeugende Wirkung (Prophylaxe-Wirkung). Eine Hochdosis-Methotrexat-Therapie (HD-MTX) kann alternativ angewandt werden. Da letztere sehr toxisch, aufwendig ist und ihre Effektivität in Studien bisher nicht eindeutig nachgewiesen ist, sollte die HD-MTX nur nach sorgsamer Abwägung im Einzelfall angewandt werden.
Einen grundsätzlich anderen therapeutischen Ansatz stellen neue, verbesserte Antikörper (AK) dar:
Alternative CD20 -AK (Obinitizumab), CD-19-AK (Tafasitamab, noch nicht zugelassen), modifizierte AKs kommen zum Einsatz. Letztere können z. B. mit Chemopartikeln beladen sein, die durch eine Freisetzung innerhalb der Tumorzelle die Krankheit bekämpfen können (z. B. Polatuzumab).
Neu sind bispezifische AKs, welche neben der Tumorzelle auch patienteneigene Abwehrzellen, die T-Zellen, binden und so die Zerstörung der Tumorzelle ermöglichen. CAR-T-Zellen sind patienteneigene T-Zellen, die derart verändert wurden, dass sie an die Tumorzelle binden und sie attackieren können. Sie stellen eine weitere moderne Therapieoption des DLBLs dar (vgl. unten).
- **POLARIX-Studie:** Die Studie untersuchte die Effektivität einer Therapie mit AKs mit Chemopartikeln + RCHOP im Vergleich zu CHOP. Die Rekrutierung wurde im Sommer 2019 abgeschlossen, erste Daten werden bald erwartet.

Was sagen die Daten zur Effektivität der Car-T-Zelltherapie¹⁰¹¹?

- **Langzeitdaten:** Langzeitdaten zeigen, dass ca. 50 % der Patienten unter CAR-T-Zelltherapie eine Langzeitremission erreichen.
- **ZUMA-12/ Primärtherapie:**
FAZIT: Die ZUMA-12-Studie untersuchte eine Verwendung von CAR-T-Zellen in der Primärtherapie des DLBLs an einem Hochrisiko-Kollektiv.

⁸ DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS7571 *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl

⁹ Lack of Effectiveness of Intravenous High-Dose Methotrexate for Prevention of CNS Relapse in Patients with High-Risk DLBCL: A Retrospective Analysis from Alberta, Canada. Puckrin R et al., ASH 2020, # 477

¹⁰ Jacobson, et al. Long-Term Survival and Gradual Recovery of B Cells in Patients With Refractory Large B Cell Lymphoma Treated With Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel). Abstract #1187 (Poster) presented at the 62nd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition.

¹¹ DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS7574 *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl

Die Ergebnisse stellen ermunternde, sehr frühe Daten hinsichtlich der Effektivität und Fitness der CAR-T-Zelltherapie dar.

Hintergrund: ca. 30-40 % der Patienten mit aggressivem Lymphom können nicht mit der ersten Therapie geheilt werden. Ihre Identifikation erweist sich jedoch als schwierig.

- **Ergebnisse:** Bei Patienten, die nach 2 Zyklen Chemotherapie therapeutisch nicht profitiert hatten, konnte eine CAR-T-Zelltherapie gute Therapieerfolge einbringen (75 % Komplettremission).

Welche Daten zu bispezifische Antikörpern in der Therapie des DLBCLs liegen vor^{12?}

- **Studie:** Schuster et al. untersuchten Mosunetuzumab als Therapieoption bei refraktären Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten.
- **Ergebnisse:** Mosunetuzumab zeigte sich wirksam bei relapsierten/ refraktierten Patienten, bei Patienten, die refraktär auf CAR-T sind. Die Gesamtansprechrate betrug 43 % (Komplettremission 25 %)
- **Verträglichkeit:** Cytokine release syndrom (allerdings nur 1. Grads), Neurologische Nebenwirkungen geringen Grads (Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schwindel) traten auf.
- **FAZIT:** Ermunternde erste Daten zu bispezifischen AKs in „challenging populations“ (dt.: herausfordernden Fällen/ Patienten, z. B.: Patienten höheren Alters; Patienten, die ungeeignet für eine Chemotherapie sind; primär refraktäre, post-CAR-T Patienten).

Welche Neuigkeiten gibt es zur Therapie des Follikulären Lymphoms (FL)?^{13,14}

- **Hintergrund:** Das FL ist das zweithäufigste Lymphom. In fortgeschrittenen, symptomatischen Stadien wird standardmäßig mit einer Immunochemotherapie mit einem CD20-AK sowie einer anschließenden Erhaltungstherapie behandelt. Die 3-Jahres PFS der Therapierten liegt Untersuchungen zufolge zwischen 73 % und 78 % (PRIMA, GALLUM). Häufig verwendet wird das CHOP-Protokoll. Eine geringe Stammzelltoxizität, Kardio- Neurotoxizität (Neuropathie) sowie stets Haarausfall (Alopezie) sind Nebenwirkungen der Therapie. In Österreich bevorzugt zur Anwendung kommt aufgrund seiner geringeren Toxizität, den Daten zum besseren PFS, das Medikament Bendamustin. Es bewirkt jedoch langandauernde T-Zell-Defekte. Die Möglichkeit auf eine Chemotherapie zu verzichten bietet eine Behandlung mit Lenalidomid/ Rituximab, dessen 3-Jahres PFS vergleichbar mit dem PFS einer Chemotherapie und AK sind (PFS von 77 % in der RELEVANCE-Studie).
- **Problem:** Im Rezidivfall des FLs wird eine erneute Therapie notwendig. Die Phase des Ansprechens verkürzt sich jedoch mit jedem Rezidiv.
- **Lösungsansätze:**
In der ZUMA-5 Studie wurde die Anwendung von CAR-T Zellen bei relapsierten / refraktären indolenten Lymphomen untersucht. Das Ansprechen war deutlich besser, d. h. weder das mediane PFS noch das Gesamtüberleben wurden im Beobachtungszeitraum erreicht (mehr als die Hälfte befand sich zum Studienschluss noch im PFS).
Der bispezifische AK Mosunetuzumab zeigte in einer Studie eine hohe Ansprechrates (67,7 %) und Komplettremissionsrate (51,6 %). Zum bispezifischen AK Odronextamab liegen ebenfalls

¹² URL: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-123742>

¹³ DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001955

¹⁴ DOI: 10.1111/bjh.15708

erste positive Daten vor, die auf ein langes Therapieansprechen hindeuten, allerdings wurden bisher nur Studien mit kleinen Populationen durchgeführt, was die Verallgemeinerbarkeit der Befunde einschränkt.

Welche Daten zur Verwendung von CAR-T-Zellen in der Therapie des FLs liegen vor?¹⁵

- **ZUMA-2:**
FAZIT: Die Zuma-2 Studie demonstrierte eine gute Effektivität der CAR-T-Zelltherapie beim relapsierten/ refraktären Mantellzell-Lymphom.
- **Ergebnisse:** Es zeigte sich ein gutes Ansprechen und Überleben (medianes Überleben, PFS und OS nicht erreicht).

¹⁵ DOI: 10.1056/NEJMoa1914347

Chronisch Lymphatische Leukämie

Zu neuen Erkenntnissen in der Diagnose und Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie stellte zum ASH2020 **Herr Dr. Bohn** vier wissenschaftliche Arbeiten vor.

CLL-Patienten haben oft Begleiterkrankungen, die ihre wirksame Behandlung erschweren. Für diese Patientengruppe hat sich in neuen Arbeiten bestätigt, dass die Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab ein sehr effektive Therapieoption darstellt. Patienten mit Begleiterkrankungen können folglichinzwischen ähnlich effektiv behandelt werden wie fitte Patienten.

Für vorbehandelte Patienten, die nach Therapie einen Rückfall erleiden bestätigt das 5-Jahres-Follow-up einer groß angelegte Phase-3-Studie, dass die Kombination aus Venetoclax und Rituximab eine sehr potente zeitlich begrenzte Behandlungsmöglichkeit darstellt.

Erstmals in erster Linie eingesetzt zeigte die Kombination aus Venetoclax und Ibrutinib bei CLL-Patienten ein gutes Ansprechen und eine gute Verträglichkeit. Die Arbeit ist insofern für CLL-Patienten interessant, da es sich bei der getesteten Therapie um eine einmal täglichoral einzunehmende, Chemotherapie-freie Arznei handelte.

Für vorbehandelte CLL-Patienten wurde mit LOXO-305 ein neues Medikament vorgestellt, das eine gute Wirksamkeit und ein günstiges Sicherheitsprofil zeigt. Insbesondere bei jenen Patienten, die eine BTK C481-Mutation aufweisen, erzielte das Medikament in bisherigen Vorarbeiten überzeugende Ergebnisse.

Phase-3-Studien sind allerdings abzuwarten, bevor ein endgültiges Urteil über das neue Medikament gefällt werden kann.

Wichtige Abkürzungen und Begriffsdefinitionen:

- **Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)**
- Therapeutische Zielrezeptoren:
 - Bruton-Tyrosinkinase (BTK):** Befindet sich unterhalb des B-Zell-Rezeptors, stoppt pro-survival signaling, wichtig für die B-Zell-Reifung.
 - BCL2:** mitochondriales Protein, reguliert den programmierten Zelltod (Apoptose).
 - CD20:** Oberflächenprotein, ist B-Zell-spezifisch.
- **Undetectable Minimal Residual Disease (U-MRD):** Nicht nachweisbare minimale Resterkrankung nach Ende einer zeitlich begrenzten Therapie, stellt einen unabhängigen prognostischen Marker dar. Patienten, bei denen sich nach Beendigung der Therapie weniger als 10^4 Tumorzellen nachweisen lassen, haben ein längeresprogressionsfreies Überleben (PFS) als Patienten mit höheren Tumorzellzahlen.

Welche Neuigkeiten gibt es zur CLL? Vier Abstracts.

Abstract 1: Venetoclax and Obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions¹⁶

- **FAZIT:** Die Kombinationstherapie mit Venetoclax und Obinutuzumab bewirkt im Vergleich zu einer Chemo-Immuntherapie mit Chlorambucil und Obinutuzumab bei CLL-Patienten mit Begleiterkrankungen ein tieferes Ansprechen und ein längeres progressionsfreies Überleben
- **Design:** 12 Zyklen/ 1 Jahr. Verglichen werden die Ergebnisse zwischen einem Studienarm, in dem CLL-Patienten mit Venetoclax + Obinutuzumab behandelt werden und einem Studienarm, in dem CLL-Patienten mit Chlorambucil (Clb) und Obinutuzumab behandelt werden.
Bereits bekannt war vor Studienbeginn, dass die Kombination Venetoclax + Obinutuzumab bei ca. $\frac{3}{4}$ der Pat. nach zeitlich begrenzter Therapie eine MRD (vs Clb-Obi: 38 %) erreicht.
- **Ergebnisse:** Der Ven-Obi-Arm zeigte ein tieferes Ansprechen. Ein Vergleich der jeweils erreichten MRD erfolgte nach 7 Zyklen (Hälfte der Therapie) sowie 3 Monate nach Therapieabschluss und zeigte MRD in beiden Gruppen.
Die MRD-Verdopplungszeit betrug 89 Tage für die Ven-Obi-Gruppe (vs 71 Tage für Clb-Obi). Eine lange Verdopplungszeit spricht für ein langsames Tumorwachstum.
Für beide Studienarme gilt, dass Risikofaktoren weiterhin eine Rolle für das Wachstum spielen (genetische Faktoren (Deletionen), Patientenalter, erhöhtes CLL-IPI (International Prognostic Index)).

Abstract 2: Five-year analysis of MURANO study demonstrates enduring undetectable minimal residual disease (UMRD) in a subset of relapsed/ refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) patients following fixed-duration Venetoclax-Rituximab (VenR) therapy¹⁷

- **FAZIT:** Es handelte sich um eine große Phase 3 Studie, die eine Kombination aus Venetoclax und CD20-AK (Rituximab) als zeitlich begrenzte Therapieoption bei relapsierter/refraktärer CLL etablierte.
- **Design:** Venetoclax-Rituximab (VenR) wurde relapsierten/refraktären CLL-Patienten über 24 Monate verabreicht. Als Kontrollgruppe dienten refraktäre CLL-Patienten, denen Bendamustin/Rituximab (BR) verabreicht wurde.
- **Ergebnisse:** Im 5-Jahres follow-up zeigten sich Überlebensvorteile der VenR-Gruppe gegenüber der R-Gruppe. 83/130 Patienten zeigten MRD nach Therapie, allerdings hatten nach 5 Jahren auch MRD-negative Patienten keine signifikanten Nachteile im Gesamtüberleben zu erwarten. Nach ca. 19 Monaten fand im Mittel eine MRD-Konversion statt (Auftauchen neuer pathologischer CLL-Zellen im Blut), doch ein klinisches Rezidiv ereignete sich erst 25 Monaten nach MRD-Konversion. Die MRD-Verdopplungszeit war für BR geringer als für VenR (52 vs. 72 Tage).

¹⁶ Fischer K et. al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med. 2019 Jun 6;380(23):2225-2236. doi: 10.1056/NEJMoa1815281. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31166681.

¹⁷ Kater P et al. Five-Year Analysis of Murano Study Demonstrates Enduring Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD) in a Subset of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Patients (Pts) Following Fixed-Duration Venetoclax-Rituximab (VenR) Therapy (Tx).

Abstract 3: Ibrutinib plus venetoclax first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma: 1-year disease free survival results of the MRD cohort of the phase 2 captivate study¹⁸

- **FAZIT:** Eine Primärtherapie mit Ibrutinib + Venetoclax zeigte bei CLL-Patienten ein tiefes Ansprechen und eine gute Verträglichkeit. Eine Verlängerung der Therapie über 12 Monate hinaus brachte bei kurzer Nachbeobachtungszeit keine signifikanten Vorteile, sodass eine Therapie begrenzter Dauer sinnvoll erscheint. Die Ergebnisse sind auch daher interessant, da es sich bei der getesteten Kombination um eine Chemotherapie-freie, einmal täglich oral zu verabreichende Medikation handelte.
- **Design:** 164 nicht behandelte CLL-Patienten wurden 3 Monate lang mit Monotherapie mit Ibrutinib für 3 Zyklen behandelt (zur Reduktion des Tumorlyse-Risikos). Anschließend erfolgte eine Kombinationstherapie mit Ibrutinib (ein Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor) + Venetoclax (ein BCL2-Inhibitor) über 12 Zyklen. Während der Therapie wurde regelmäßig die MRD über das Knochenmark und peripheres Blut gemessen. Basierend auf den MRD-Messungsergebnissen erfolgte eine 1:1 Randomisierung der Patienten in 2 Arme: UMRD: 10^{-4} Zellen über 8 color flow cytometry über min. 3 Zyklen sowohl in KN als auch im pBlut. Diese Gruppe wurde auf zwei Untergruppen randomisiert: „Plazebo“ und „Ibrutinib“-Monotherapie.
Nicht UMRD: Randomisierung auf „Ibrutinib“ und „Ibrutinib + venetoclax“.
58 % der Patienten landeten dabei im UMRD-Arm, 42 % im Nicht UMRD-Arm.
- **Ergebnisse:**
MRD:
UMRD-Arm: Nach 12 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „Plazebo“ und „Ibrutinib“.
Nicht UMRD-Arm: MRD in der Gruppe „Ibrutinib + venetoclax“ wurde deutlich häufiger erreicht (34 % vs. 10 % in Knochenmarksmessungen und 19 % vs. 0 % in Messungen im peripheren Blut).
Progressionsfreies Überleben (PFS):
Ein Vergleich aller Studienarme zeigte keine signifikante Differenz in der PFS nach 30 Monaten (alle Arme lagen über 95 %).
- **Offene Frage für Patienten:** Welche Behandlung ist am besten? Ibrutinib-Monotherapie (zugelassen) oder Venetoclax + Obinutuzumab (zugelassen) oder Venetoclax + Ibrutinib (noch nicht zugelassen)?
Eine Studie zur Klärung dieser Frage startet u. a. in Innsbruck im ersten Quartal des Jahres 2021 (CLL17). Bei Interesse gern melden bei Herrn Dr. Bohn, PhD
Zur selben Zeit startet in Innsbruck die Studie: CC-99282-CLL-001.
Es handelt sich um eine Phase I Studie mit einem neuen Immunmodulans (CC-99282) in Kombination mit Obinutuzumab. Teilnehmen können Patienten, die mindestens 2 Therapie-Linien erfahren haben, von denen eine einen BTK-Inhibitor (Ibrutinib) oder Venetoclax verwendete.

¹⁸ Wierda G et al. Ibrutinib plus venetoclax first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma: 1-year disease free survival results of the MRD cohort of the phase 2 captivate study

Abstract 4: LOXO 305, a next-generation, highly selective non-covalent BTK-inhibitor in previously treated CLL/SLL: Results from the phase 1/ 2 BRUIN study¹⁹

- **FAZIT:** LOXO-305, ein selektiver, nicht-kovalenter BTK-Inhibitor, zeigt vielversprechendes Ansprechen bei vorbehandelten Patienten, insbesondere bei jenen mit BTK C481-Mutation. Sein Sicherheitsprofil wirkt sehr günstig, keine DLT, MTD konnten in dieser Studie ausfindig gemacht werden. Den ersten Ergebnissen entsprechend sind bereits Phase 3 Studien in Planung.
- **Hintergrund:** Die Effektivität des Medikaments Ibrutinib im Rahmen der CLL-Therapie ist bekannt, eine Behandlung wird jedoch oft aufgrund von Nebenwirkungen oder erworbenen Resistenzen abgebrochen. Häufiger Grund für die erworbene Resistenz ist eine Mutation im BTK-Gen innerhalb der Bindungstasche für Ibrutinib, die das Binden Ibrutinibs an BTK verhindert.
- **Design:** Es handelte sich um eine Phase I Studie. Untersucht wurde die Effektivität von LOXO-305 bei vorbehandelten Patienten. 86 % der teilnehmenden Patienten waren auf Ibrutinib refraktär, 82 % auf Chemotherapie, 34 % auf BCL2-Inhibitor und 6 % auf CAR-T Zell, 27 % wiesen eine BTK-C481 Mutation auf.
- **Sicherheitsprofil:** Die Beschreibung dosislimitierender Toxizitäten (DLT) und der Maximalen tolerablen Dosis (MTD) ist ein Ziel jeder Phase I Studie. Die entsprechenden Ergebnisse waren in LOXO 305 überraschend gut, weder DLT noch MTD wurden gefunden. Nebenwirkungen zeigten sich ferner nur niederen Grads (z. B. Fatigue, Diarrhoe, Kontusionen). Als Phase 2 Dosis wurden 200 mg QD gewählt.
- **Ergebnisse:** Es zeigte sich eine Ansprechrate von 63 %, die angesichts der zahlreichen Vorbehandlungen der Patienten, als sehr hoch zu werten ist. Es ergab sich ferner eine niedrige Rate an Komplettremissionen bei gleichzeitig hoher Rate an Partialremissionen und eine mit der Behandlungsdauer steigende die Ansprechrate. Letztere Ergebnisse stehen im Einklang mit Beobachtungen, die bereits an anderen Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren angestellt wurden. Bis zum Follow-up nach 6 Monaten erfuhr nur ein Patient ein Rezidiv.

¹⁹ Mato A et al. LOXO 305, a next-generation, highly selective non-covalent BTK-inhibitor in previously treated CLL/SLL: Results from the phase 1/ 2 BRUIN study

Myelodysplastisches Syndrom

Univ.-Prof. Dr. Pfeilstocker diskutierte die aktuellen Therapierichtlinien für das Myelodysplastische Syndrom im Zusammenhang mit am ASH präsentierten aktuellen Behandlungsgstudien vor.

Der Großteil der Niedrigrisiko-Patienten zeigt Zeichen einer Blutarmut. Für diese Gruppe empfehlen die Richtlinien derzeit eine Bluttransfusion. Anschließend oder zusätzlich kann eine Eisen-Chelation zur Ausleitung etwaiger Eisenansammlungen notwendig sein.

Alternativ kann das Hormon Erythropoietin (EPO) zu Anregung der Blutbildung verabreicht werden.

Für jene Patienten, die auf EPO nicht reagieren, konnte eine neue Studie nun zeigen, dass die Substanz Luspatercept die Differenzierung der Blutzellen unterstützen und somit die Wirksamkeit von EPO verbessern kann. Bisher wurde Luspatercept für Patienten mit SF3B1-Mutation nach Epo Versagen getestet. Für andere Subtypen sowie in der Erstlinientherapie wird die Wirksamkeit von Luspatercept aktuell untersucht.

Für die Hochrisikogruppe empfehlen die Richtlinien nach wie vor eine Stammzelltherapie, falls der Patient sich klinisch in einem guten Zustand befindet und für die Therapie geeignet ist.

Andernfalls ist derzeit eine Behandlung mit Azacytidin empfohlen, die nicht abgesetzt werden sollte, so lange die Patienten noch auf das Medikament ansprechen. Studien haben gezeigt, dass ein Absetzen und ein Wiederbeginnen der Behandlung zu raschen Wirkverlusten dieses Medikaments führt.

Fälle, in denen eine Stammzelltherapie nicht möglich ist, eine Azacytidin-Therapie jedoch versagt, stellen weiterhin ein Problem in der Behandlung des Myelodysplastischen Syndroms dar.

Aktuelle Forschungsarbeiten erproben daher die Kombination verschiedener neuer Medikamente mit Azacytidin. Insbesondere die Kombination aus letzterem und Magrolimab bzw. mit Pevonedistat gelten bisher als vielversprechend.

Was ist das myelodysplastische Syndrom?

Das Myelodysplastische Syndrom (MDS) bezeichnet eine Gruppe erworbener Erkrankungen der Blutbildung. Gemeinsam ist allen, dass die Erbsubstanz blutbildender Stammzellen verändert und die Heranreifung funktionstüchtiger Blutzellen gestört ist – es kommt zu Fehlformungen (Dysplasien) und Zellzahlabnahmen der betroffenen Blutzellart(en) (Zytopenien).

In fortgeschrittenen Stadien des MDS ist eine Mehrung unreifer Blutzellen (Blasten) beobachtbar. Hat sich eine gewisse Anzahl von Myeloblasten, d. h. der Vorläuferzellen weißer Blutzellen, angesammelt, spricht man medizinisch von einer Akuten Myeloischen Leukämie (AML), einer Art des Blutkrebses. MDS kann also in Blutkrebs übergehen.

Die vielfältigen Defekte, die hinter einem MDS stecken können, machen seine Behandlung komplex: Die Betreuung der Patienten muss individuell erfolgen.

Was weiß die Wissenschaft über das MDS?

- **Patienten:** Erkrankung des hohen Alters, Erstdiagnose im Mittel mit 72 Jahren.
- **Ursachen:** Genetische Instabilität und Umweltfaktoren (Benzol und Nikotin, v. a. aber Strahlenexposition und Zytostatika-Therapie).

Die zahlreichen möglichen zugrundeliegenden Genveränderungen bieten zahlreiche Ansatzpunkte für zukünftige individualisierte Therapien.

- **Beginn:** meist schleichend, aber auch dramatisch möglich.
- **Klinik:** Symptome der Blutarmut (Müdigkeit, Leistungsschwäche), Blutungs- und Infektneigung, Schmerzen.
- **Diagnostik:** Körperliche Untersuchung (Anämie und Blutungszeichen, Hinweise auf Infektionen, Leber- und Milzvergrößerungen), Labor (Blutbildveränderungen), Knochenmarkspunktion (Diagnosesicherung und Materialgewinnung für Zytologie, Immunologie, Zytogenetik + FISH, Molekulargenetik).
- **Klassifikation:** Nach WHO. Genetisch definiert sind bisher nur 2 Gruppen: del5q und SF381mut (Auswirkung auf die Therapie, vgl. unten).
- **Prognose:** Die Einteilung der Patienten erfolgt meist dichotomisch: Niedrigrisiko und Hochrisiko. Zur Abschätzung der Prognose wird der IPSS-R (revidiertes internationales prognostische Scoring-System) verwendet. Begleiterkrankungen beeinflussen die Prognose.

Welche Therapiestrategien stehen zur Verfügung?

- „Watch and wait“ (dt.: „Beobachten und abwarten“): Wahl bei sehr niedrigem Progressionsrisiko, bei dem das Risiko einer Therapie dessen Vorteil überwiegt)
- Best supportive care (dt.: *beste unterstützende Therapie*): Bluttransfusionen, Antibiotika, Eisen-Chelationen. Oftmals die einzige mögliche Therapie, darüber hinaus Basistherapie für alle weiteren Optionen, da eine gewisse Zeit der Unterstützung für alle Patienten notwendig ist.
- Wachstumsfaktoren: EPO, G-CSF, TPO Agonisten.
- Ausreifungsaktivatoren: Neue Therapieoption (Luspatercept).
- Immunsuppression: ATG, CSA. Möglich, allerdings sehr toxisch, kommt nur für jüngere Patienten in Frage.
- Immunmodulation: Lenalidomid. Zur Behandlung einer spezifischen Form der MDS mit der del5q Veränderung.
- Demethylierung: 5-Azacytidin, Decitabine. Hauptoption für ältere Patienten
- Chemotherapie (bei AML-Typ): Für Hochrisiko-MDS, wird kaum mehr eingesetzt, da schnelle Wiederausbrüche (Rezidive).
- Stammzelltherapie: einzige kurative Therapie. Option für jüngere Patienten mit entsprechendem Profil.
- Zielgerichtete - und Immuntherapien: In Erforschung.

Wie lauten die aktuellen Therapierichtlinien für die Niedrigrisiko-Gruppe?

- Richtlinien der Onkopedia (Gruppe aus dem deutschsprachigen Raum, die onkologische Therapierichtlinien erstellt) nach Update 2020
- Patient ohne Hochrisiko-Zytogenetik, keine symptomatischen Zytopenien
→ Beobachtung
- Patient im gutem klinischen Zustand, aber Hochrisiko-Zytogenetik und/ oder Panzytopenien
→ Stammzelltransplantation
- Patient mit symptomatischer Anämie (Großteil der Patienten)
→ Transfusion, dann ggf. Eisen-Chelation zur Ausleitung einer etwaigen Eisenansammlung durch die Transfusion.
Alternativ kann EPO verabreicht werden.

- Neu: bei EPO-refraktären Patienten mit SF3B1-Mutation ist eine Behandlung mit Luspatercept möglich. Die MEDALIST Studie zeigte, dass Luspatercept als „Ausreifungsaktivator“ die Differenzierung der Blutzellen unterstützt (vgl. unten).
- Bei Patienten mit MDS del(5q) kann Lenalidomid verabreicht werden.
- **Probleme in der Therapie der Niedrigrisiko-Gruppe:** Entstehung chronisch transfusionsbedürftiger Patienten nach EPO-Versagen.
 - ➔ Für RS/SDF3B1-Patienten lautet die aktuelle Lösung: Luspatercept.
 - ➔ Für andere Subtypen wird Imetelstat aktuell untersucht (Phase III)

Was zeigte die MEDALIST-Studie? (2018, 2019)

- **Design:** Patienten wurden randomisiert auf zwei Studienarme: Luspatercept und Plazebo. Vorstudien hatten gezeigt, dass Patienten mit Ringsideroblasten, mit SF3B1 gut auf Luspatercept reagieren. Daher wurde die Studie für Niedrigrisiko-Patienten mit RS oder SF3B1, die nicht auf EPO ansprechen oder prädiktiv nicht auf EPO ansprechen werden konstruiert.
- **Effektivität:** 47,1 % des Luspatercept-Arms erreichten eine 8-wöchige Transfusionsfreiheit (vs. 15,8 %). Die mediane Dauer des klinischen Vorteils (d. h. weniger Transfusionen notwendig) betrug sogar 83,6 Wochen (vs. 26,8 Wochen).
- Allerdings zeigte sich auch: Patienten, die weniger Transfusionen benötigen, scheinen besser auf Luspatercept anzusprechen als Patienten mit größerem Bedarf.
- **Verträglichkeit:** Luspatercept zeigte initial häufiger Nebenwirkungen als der Plazebo, allerdings verschwanden die Unterschiede nach Angleichung der Verabreichungsdauer in beiden Armen. Meist handelte es sich um schwache Nebenwirkungen. Die Häufigkeit der Umwandlung des MDS in eine Leukämie war ebenfalls in beiden Studienarmen gleich.
- **FAZIT:** Luspatercept ist eine neue Behandlungsoption für Niedrigrisikopatienten für Patienten mit RS/SF3B1 Mutationen. Offen ist bisher die Frage nach einer Anwendbarkeit auf andere Populationen sowie die Fragen nach der effektivsten Verabreichungsart (Erstlinie? Kombinationen?) oder des genauen Wirkmechanismus'. Langzeitdaten sind bisher ebenfalls nicht vorhanden.

Wie lauten die aktuellen Therapierichtlinien für die Hochrisiko-Gruppe?

- Patient im guten klinischen Zustand
 - ➔ Stammzelltherapie, falls geeignet, entweder direkt oder nach Vorbehandlung. Ist ein Patient nicht für eine Stammzelltherapie geeignet, sollte mit Azacytidin behandelt werden.
- Patient im schlechten klinischen Zustand
 - ➔ „Best Supportive Care“ (trotzdem profitieren die Betroffenen häufig von Azacytidin)
- **Azacytidin:** Führte in seiner Zulassungsstudie im Vergleich zu „Best Supportive Care“ oder intensiver Chemotherapie zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (von 15 auf 24 Monate). Die Erfahrung hat mittlerweile gezeigt, dass eine Behandlung selbst bei Ausbleiben einer Komplettemission (kein MDS im Knochenmark nachweisbar) zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führt. Entsprechend sollten die Patienten so lange behandelt werden, wie sie auf das Medikament ansprechen (d. h. so lange sie „Responder“ sind). (Problem: Rascher Wirkungsverlust bei „Respondern“ nach Absetzen und niedriges Ansprechen bei Wiederbeginn der Behandlung.)

- **Stammzelltransplantation:** Nach wie vor einzige Heilungsmöglichkeit, hohe Rezidivrate, hohe Toxizität.
Eine Eignung für die Therapie ist abhängig von MDS-Typ, Alter, Begleiterkrankungen des Patienten. Im Eignungsfall sollte die Therapie möglichst rasch eingesetzt werden, anstatt viele Alternativtherapien auszuprobieren (Risiko der Verschlechterung).
- **Probleme in der Therapie der Hochrisiko-Gruppe:** Fälle, in denen eine Stammzelltherapie unmöglich ist und Azacytidin versagt bzw. Patienten mit Hochrisiko-Genetik, denen eine Stammzelltherapie nicht zur Heilung verhelfen würde (z. B. p53-Mutation)
In Forschung befinden sich daher zielgerichtete Substanzen mit neuem Wirkmechanismus, Immuntherapien, oft in Kombination mit Azacytidin (Phase I-II). Beispiele sind APR 246 (-Korrektur der fehlerhaften p53-Faltung), Venetoclax (reguliert den programmierten Zelltod, bereits zugelassen für chronische Leukämie), Magrolimab (reaktiviert Fresszellen), Pevonedistat (steuert den Eiweißabbau). Magrolimab und Pevonedistat gehen mit einer vergleichsweise geringeren Toxizität einher und könnten daher besonders für eine künftige MDS-Therapie in Frage kommen.