

Ist Watch and Wait noch zeitgemäß bei der Myelofibrose?

Prof. Dr. med. Martin Griesshammer

Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie

Johannes Wesling Klinikum Minden

Offenlegung Interessenskonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition

Ärztlicher Direktor im öffentlichen Dienst, Ruhr Universität Bochum (RUB).

2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit

AMGEN, AOP, Celgene, CTI, Gilead, Novartis, Roche, Sanofi, Shire

3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds

Keine.

4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz

Keine.

5. Honorare

AMGEN, AOP, Celgene, CTI, Gilead, Novartis, Roche, Sanofi, Shire

6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

Keine.

7. Andere finanzielle Beziehungen

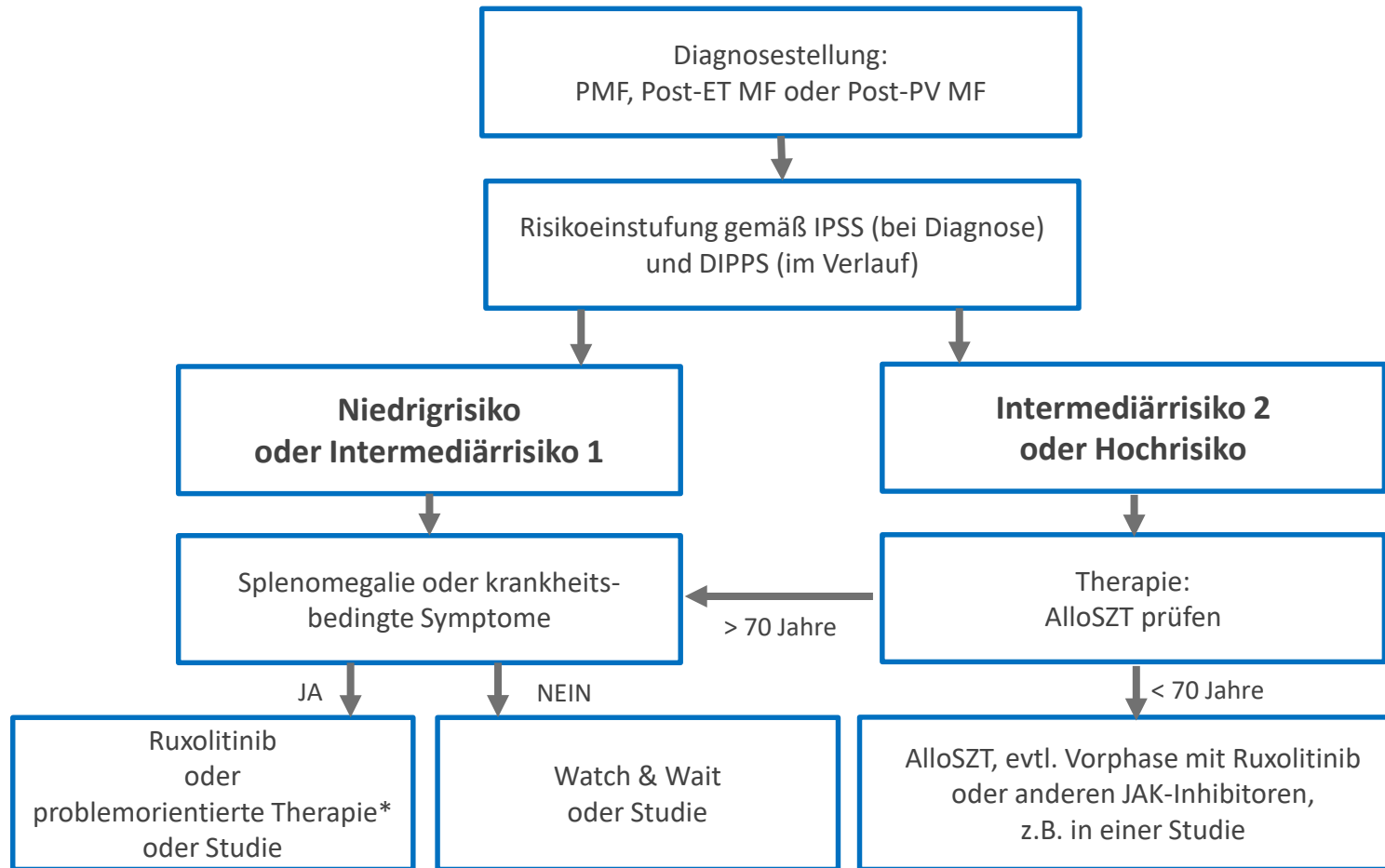
Keine.

8. Immaterielle Interessenkonflikte

Keine.



DGHO: Therapiealgorithmus der Myelofibrose¹



* Problemorientierte Therapie: Erythropoetin, Erythrozytentransfusion, Hydroxyurea, Interferon, Steroide, Androgene oder Imide.

AlloSZT: Allogene Stammzelltransplantation; **DIPSS:** Dynamic International Prognostic Scoring System; **ET:** Essentielle Thrombozythämie; **IPSS:** International Prognostic Scoring System; **MF:** Myelofibrose; **PMF:** Primäre Myelofibrose; **PV:** Polycythaemia vera.

Referenzen: 1. Griebhammer M et al. Online veröffentlicht unter www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@view/html/index.html (Letzter Zugriff: 08.10.2019).

Diagnose, Risikostratifizierung und Auswertung des Ansprechens bei Myeloproliferativen Neoplasien (MPN)¹

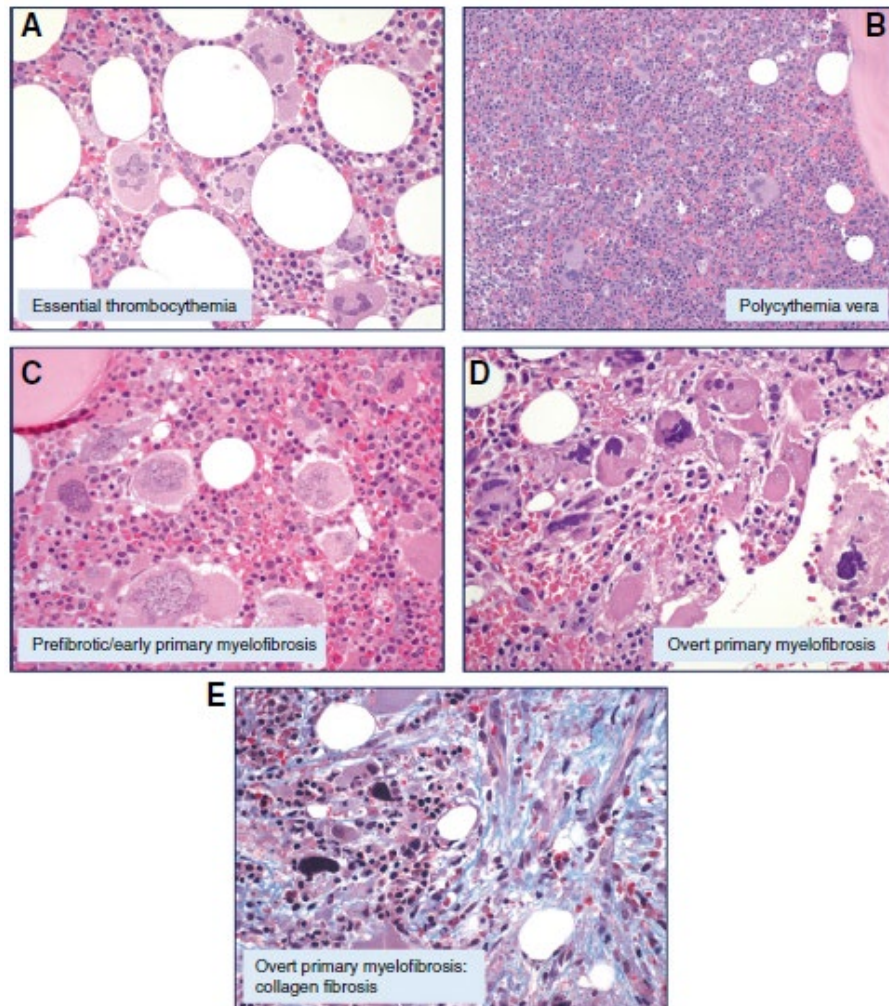


Figure 1. Representative bone marrow biopsies from patients with MPNs. (A) ET: Normocellular marrow, proliferation of giant megakaryocytes with hyperlobulated nuclei, scattered or in loose clusters (hematoxylin and eosin [H&E], original magnification $\times 40$). (B) PV: Hypercellular marrow with erythroid proliferation and scattered pleomorphic megakaryocytes (H&E, original magnification $\times 20$). (C) PMF: Hypercellular marrow with granulocytic proliferation and large megakaryocytes with atypical bulbous nuclei (H&E, original magnification $\times 40$). (D) Overt PMF: Hypercellular marrow, proliferation of atypical megakaryocytes forming dense clusters, and dilated vessels with intraluminal hematopoiesis (H&E, original magnification $\times 40$). (E) Overt PMF (collagen fibrosis): Bands of collagen fibrosis within hematopoietic lacunae (Masson trichrome staining, original magnification $\times 40$). Courtesy of Emanuela Boveri, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Policlinico San Matteo, Pavia, Italy.

Prä-MF und PMF: WHO 2016 Kriterien¹

	Prä-MF	PMF
Hauptkriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Megakaryozytäre Proliferation und Atypien ohne Retikulinfibrose >Grad 1, gleichzeitig altersabhängig gesteigerte Zellularität, granulozytäre Proliferation und häufig reduzierte Erythropoese 2. WHO-Kriterien für BCR-ABL1-positive CML, PV, ET, PMF, MDS oder andere MPN nicht erfüllt 3. JAK2-, MPL- oder CALR-Mutation oder anderer klonaler Marker vorhanden¹ oder kein Nachweis einer geringgradigen reaktiven Knochenmarkfibrose 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Megakaryozytäre Proliferation und Atypien, begleitet von Retikulin- und/oder Kollagenfibrose Grad 2 oder 3 2. WHO-Kriterien für BCR-ABL1-positive CML, PV, ET, MDS oder andere MPN nicht erfüllt 3. <i>JAK2-, MPL515- oder CALR-Mutation</i> <ul style="list-style-type: none"> • oder anderer klonaler Marker vorhanden • oder kein Nachweis einer reaktiven Myelofibrose
Nebenkriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anämie 2. Palpable Splenomegalie 3. Leukozyten >11 x 10⁹/l 4. Erhöhte LDH 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anämie 2. Palpable Splenomegalie 3. Leukozyten > 11 x 10⁹/l 4. Erhöhte LDH 5. Leukoerythroblastisches Blutbild
	alle Hauptkriterien und mindestens ein Nebenkriterium	alle Hauptkriterien und mindestens ein Nebenkriterium

ET: Essentielle Thrombozythämie; JAK: Januskinase; MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose.

Referenzen: 1. Onkopedia Leitlinie. Online veröffentlicht unter www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@/view/html/index.html (Letzter Zugriff: 08.10.2019).

Kasuistik*

- Patient PMF, 74 Jahre, außer Hb 11,2 g/dl normales Blutbild, Milz 15 cm (Sono), nicht tastbar
- Klinik: Fatigue, Inaktivität, Konzentrationsschwierigkeiten, Knochenschmerzen
- Diabetes mellitus Typ 2–art. Hypertonie – KHK (2-GE mit Stents)
- Somit IPSS 1 (Alter > 65 Jahre) = Intermediär-1-Risiko (auch DIPSS)
- **Therapie?**

Name: _____

Datum: _____

Der MPN10 Symptomerfassungsbogen hilft Ihnen, die Symptome Ihrer Erkrankung zu erkennen und aktiv zu verfolgen.

1. Bitte beurteilen Sie Ihre Erschöpfung (Mattheit, Müdigkeit) **während der letzten 24 Stunden**.

Kreuzen Sie dazu die Zahl an, die das schlimmste Ausmaß Ihrer Erschöpfung am besten beschreibt.

SYMPTOME	keine Erschöpfung					schlimmste vorstellbare Erschöpfung					
Erschöpfung (Fatigue)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

2. Kreuzen Sie bitte die Zahl an, die das Ausmaß Ihrer Schwierigkeiten mit jedem der folgenden Symptome **in der letzten Woche** beschreibt.

	nicht vorhanden					schlimmste erdenkliche Form					
Schnelles Völlegefühl beim Essen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bauchbeschwerden	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Inaktivität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Konzentrationsschwierigkeiten*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nachtschweiß	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Juckreiz**	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Knochenschmerzen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fieber (>37,8 °C)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Unbeabsichtigter Gewichtsverlust#	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

1075647 Stand 06/2019

Berechnen Sie Ihren MPN10 Symptomwert für ein Gesamtbild

Ihrer MPN Symptomlast, indem Sie die angekreuzten Zahlen aufaddieren: **Total 30**

Adaptiert von Emanuel RM et al. Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs. J Clin Oncol. 2012; 30 (33): 4098-4103.
* im Vergleich zur Zeit vor meiner Diagnose; ** besonders nach Kontakt mit Wasser; # in den letzten 6 Monaten

Was bedeutet “symptomatisch” bei der MF für den Therapiestart?¹

Analyse von 455 MF-Patienten

- Modellierung: Welche Patienten profitieren von einer symptomorientierten Therapie?
- Akaike’s Information Criterion (AIC) Analyse

	Einzelscore > 5			TSS ≥ 20			MF DIPSS Risiko	
	Ja (n=240)	Nein (n=455)	p-Wert	Ja (n=294)	Nein (n=401)	p-Wert		
Prognoserisiko Int-2 oder Hoch	18 %	36 %	< 0,0001	20 %	38 %	0,0001	Fehlend	275
Milzgröße	5,8 cm BLCM	7,5 cm BLCM	0,014	6,9 cm BLCM	7,9 cm BLCM	0,0098	Niedrig	83 (19,8%)
Thrombozyten	329 x 10 ⁹	273 x 10 ⁹	0,0251	315 x 10 ⁹	276 x 10 ⁹	NS	Int-1	211 (50,2%)
Hämoglobin	11,5 g/dL	11,0 g/dL	0,0234	11,5 g/dL	11,0 g/dL	NS	Int-2	112 (26,7%)
							Hoch	14 (3,3%)

Einzelscore
>5 (von 10)

TSS
≥20 (von 100)

Klinische Risikostratifizierung¹

Variable	IPSS	DIPSS	DIPSS-plus
Alter >65 Jahre	✓	✓	✓
Konstitutionelle Symptome	✓	✓	✓
Hb < 10 g/dL	✓	✓ ^a	✓ ^a
Leukozyten > 25 × 10 ⁹ /L	✓	✓	✓
Blasten im peripheren Blut ≥1%	✓	✓	✓
Thrombozyten < 100 × 10 ⁹ /L			✓
Transfusionsbedarf für Erythrozyten			✓
Ungünstiger Karyotyp (definiert als komplexer Karyotyp alleine oder Aberrationen wie +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p- oder 11q23-Rearrangement)			✓

Risiko-kategorie	IPSS		DIPSS		DIPSS-plus	
	Score	Medianes OS (Jahre)	Score	Medianes OS (Jahre)	Score	Medianes OS (Jahre)
Niedrig	0	11,2	0	NR	0	15,0
Int-1	1	7,9	1-2	14,2	1-2	6,6
Int-2	2	4,0	3-4	4,0	3-4	2,1
Hoch	≥ 3	2,2	≥ 5	1,5	5-6	1,3

^a wird mit 2 Punktwerten berechnet

DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System; **Int:** Intermediate; **IPSS:** International Prognostic Scoring System; **NR:** No response; **OS:** Overall survival.

Referenzen: 1. Cervantes F, et al. Blood. 2009;113:2895-901. Gangat N, et al. J Clin Oncol. 2011;29:392-7. Passamonti F, et al. Blood. 2010;115:1703-8.

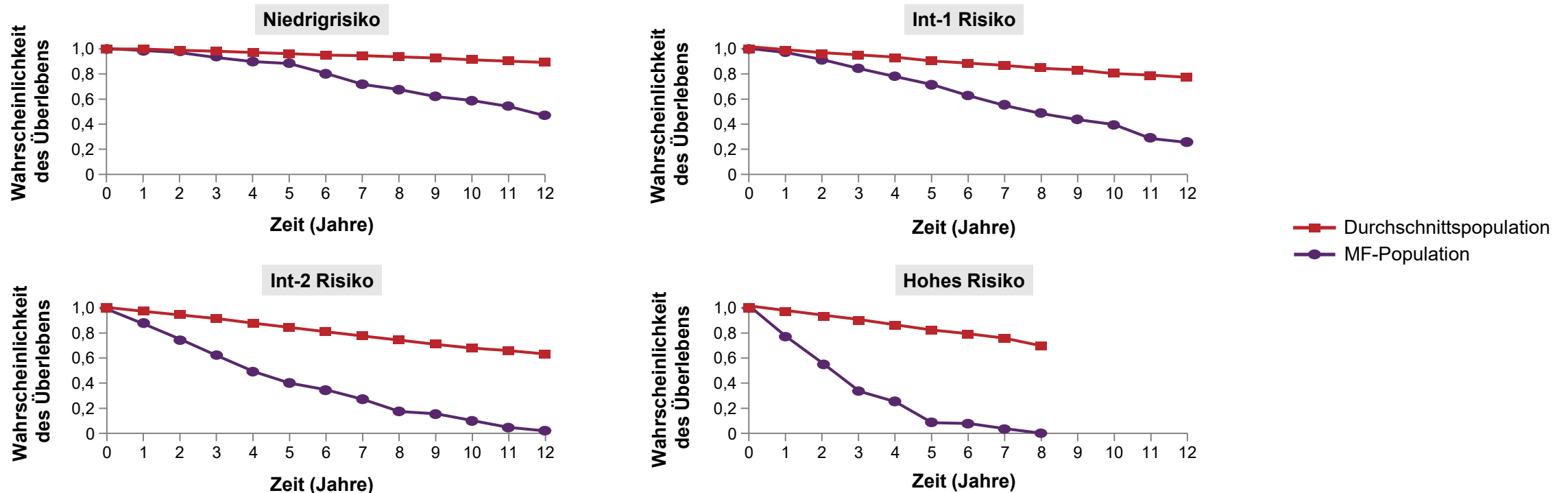
Real-World Risiko-Assessment von MF-Patienten^{*,1}

- Bei Diagnose MF wurde bei **1/3 von 491 Patienten keine Risikostratifizierung** vorgenommen
- Bei den anderen 2/3 wurde bei **50 %** die Risikostratifizierung **ohne ein formales System** durchgeführt
- Die Risikostratifizierung war in ca. **40 % der Fälle inakkurat** und davon bei **85 % der Patienten unterschätzt**

* in US Community Oncology Practices

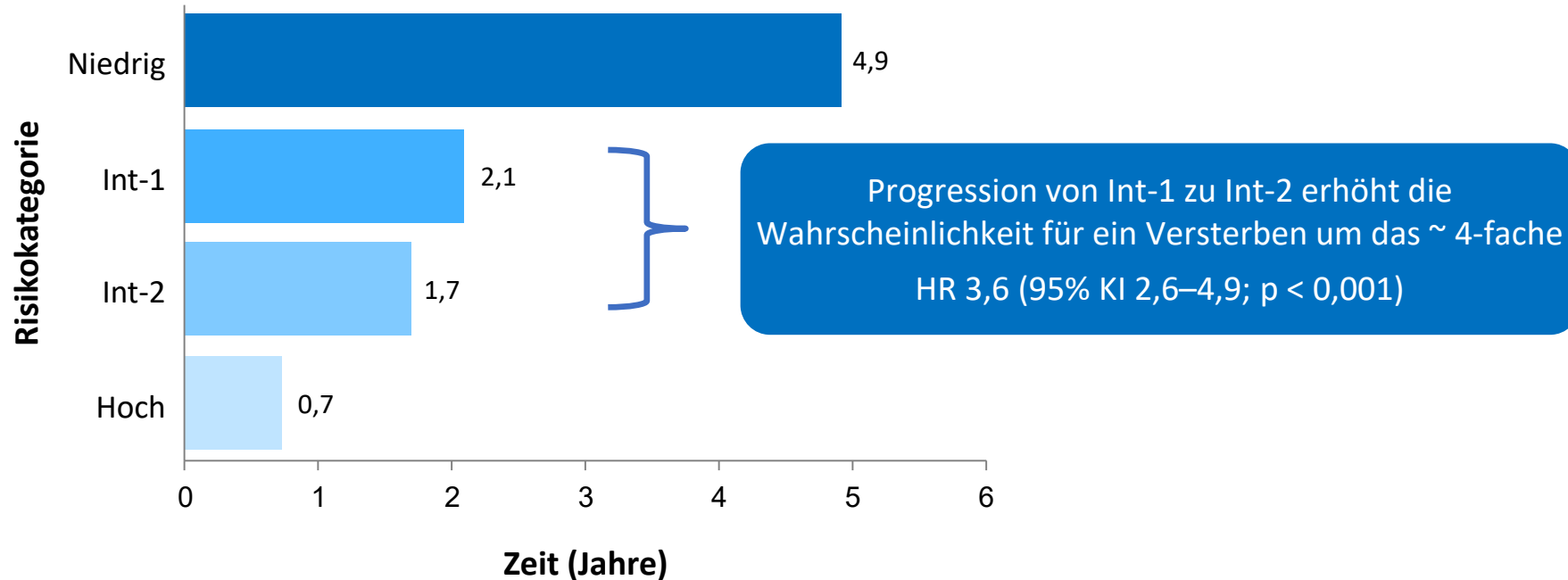
MF-Patienten haben eine verkürzte Lebenserwartung unabhängig von der Risikokategorie¹

Überlebenswahrscheinlichkeit von MF-Patienten nach Risikokategorie



Intermediär-1-Risiko Patienten: Progression innerhalb von ca. 2 Jahren

Mediane Zeit bis zur Progression (Jahre)¹

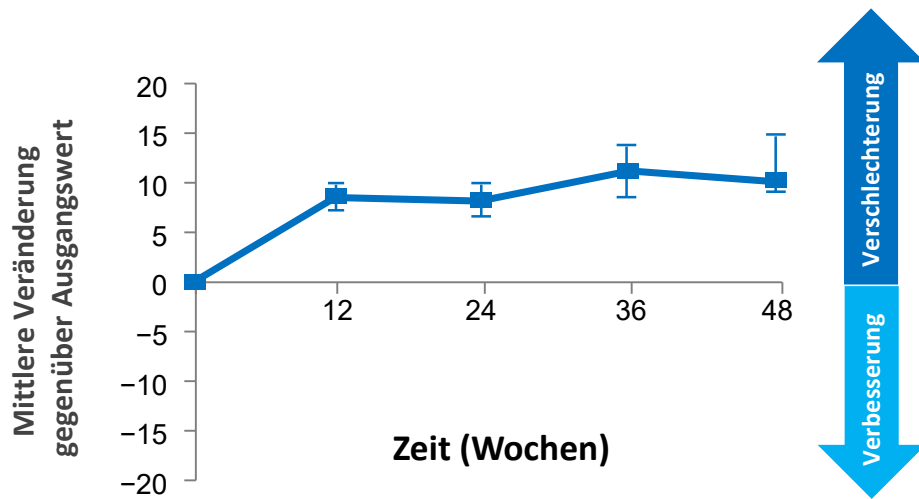


HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall.

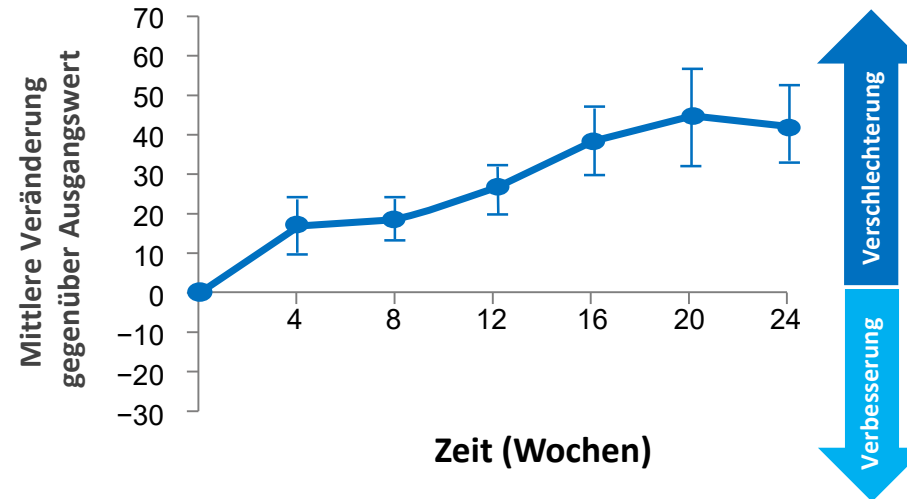
Referenzen: 1. Maffioli M, et al. Presented at the 54th ASH Annual Meeting and Exposition 2012; Abstract 1729.

Ohne medikamentöse Therapie verschlimmern sich Splenomegalie und Symptome bei MF-Patienten

Veränderung des Milzvolumens (%)¹



Veränderung des TSS ± SEM^a (%)²



N = 154 132 106 46 13

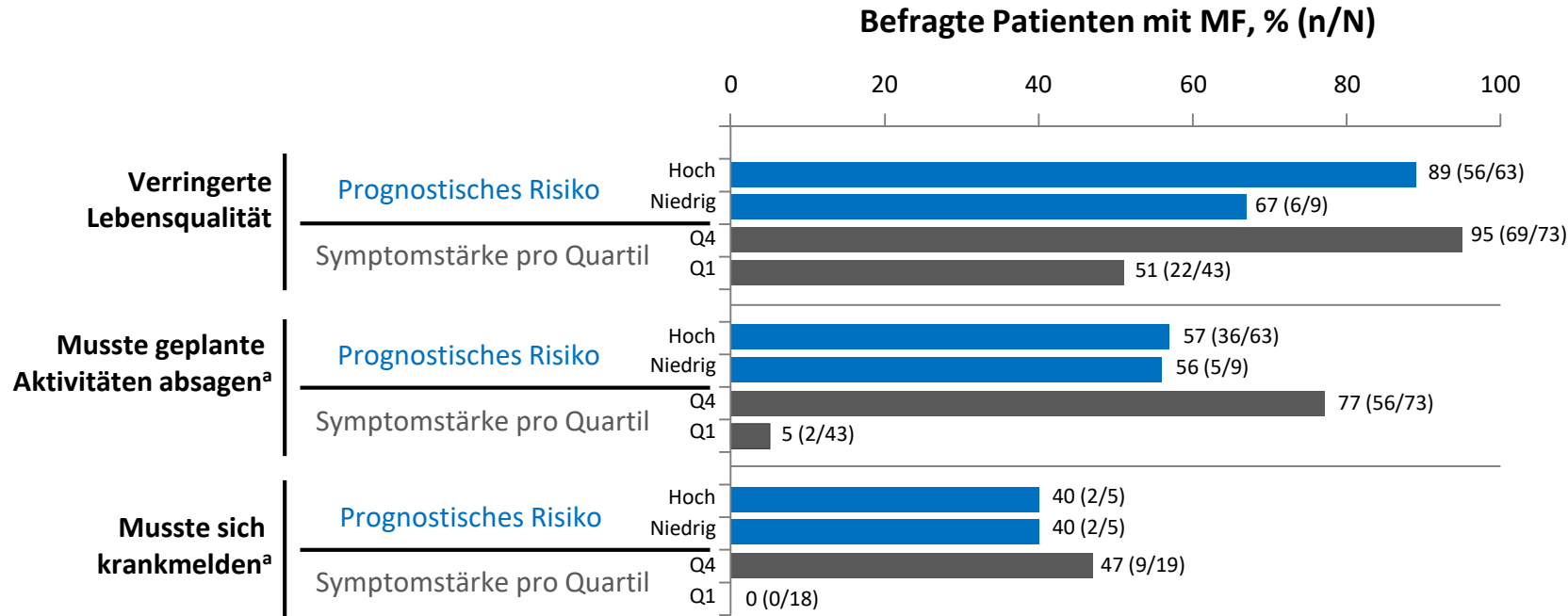
N = 152 145 139 132 124 111 102

^a Patienten im Placebo-Arm der Phase-3-Studie.

MF: Myelofibrose; SEM: Standard error of the mean; TSS: Total symptom score.

Referenzen: 1. Mesa RA, et al. Haematologica. 2014;99:292-8. 2. Mesa RA, et al. Leuk Res. 2013;37:911-6.

DIPSS Niedrig/Int-1-Risiko Patienten: Symptome können die Lebensqualität beeinflussen



- 44% der DIPSS Niedrig-Risiko-Patienten können Symptome aufweisen
- QoL, Beruf und Sozialleben sind ähnlich beeinträchtigt bei Patienten der Niedrig- und Hochrisiko-Gruppen

- TSS ist signifikant assoziiert mit der Milzlänge
- Ein MPN10 Einzelsymptom-Wert > 5 kann prädiktiv sein für höhere DIPSS-Risikogruppen und für Patienten, die von einer Therapie profitieren können

^a für mindestens einen Tag in den letzten 30 Tagen

Genetische Risikostratifizierung¹

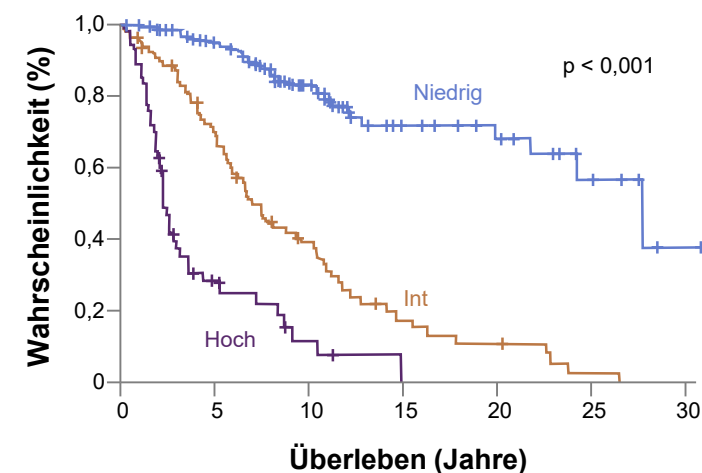
NGS-Analyse

Variable	Wert
Hb < 10 g/dL	1
WBC > 25 × 10 ⁹ /L	2
Thrombozyten < 100 × 10 ⁹ /L	2
PB Blasten ≥ 2 %	1
Konstitutionelle Symptome	1
Grad ≥ 2 BM Fibrose	1
Abwesenheit von CALR Typ 1	1
HMR Kategorie ^a	1
≥ 2 HMR Mutationen	2

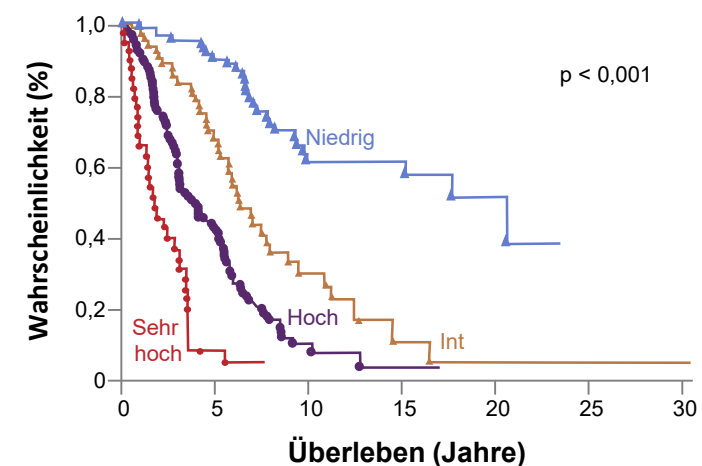
Risikokategorie	Score	Medianes OS (Jahre)	HR (95 % CI)
Niedrig	0–1	27,7	1
Int	2–4	7,1	5,5 (3,8–8,0)
Hoch	≥ 5	2,3	16,0 (10,2–25,1)

Variable	Wert
Hb < 10 g/dL	1
PB Blasten ≥ 2 %	1
Konstitutionelle Symptome	1
Abwesenheit von CALR Typ 1	2
HMR Kategorie ^a	1
≥ 2 HMR Mutationen	2
Ungünstige Karyotypen ^b	3

Risikokategorie	Score	Medianes OS (Jahre)	HR (95% CI)
Niedrig	0–2	20,0	1
Int	3	6,3	3,2 (1,9–5,2)
Hoch	4–6	3,9	6,4 (4,1–10,0)
Sehr hoch	≥ 7	1,7	17,0 (9,8–29,2)



MIPSS70:
Int Risiko



MIPSS70-plus:
Hohes Risiko

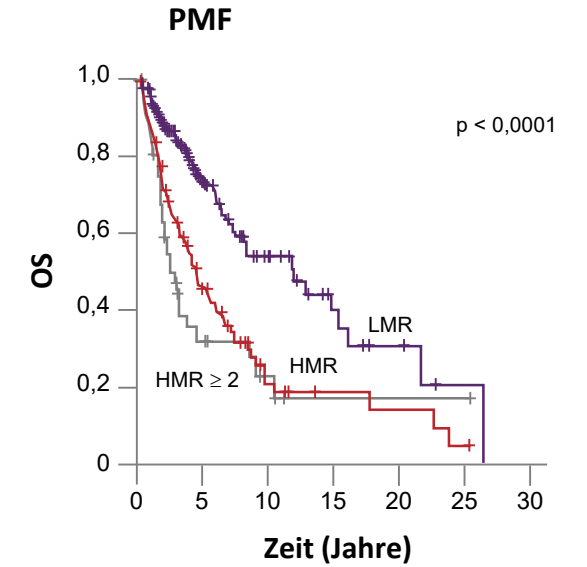
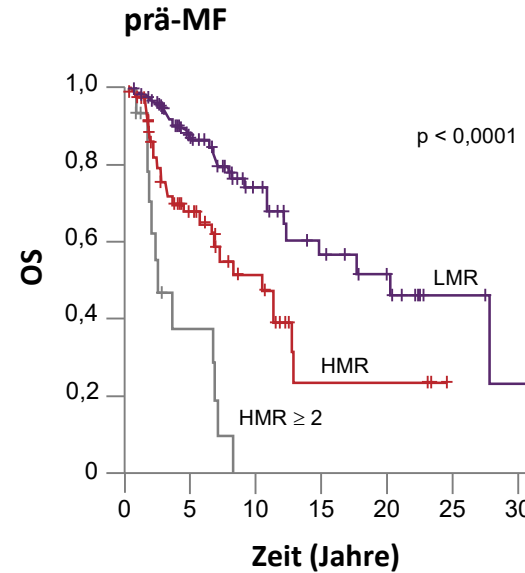
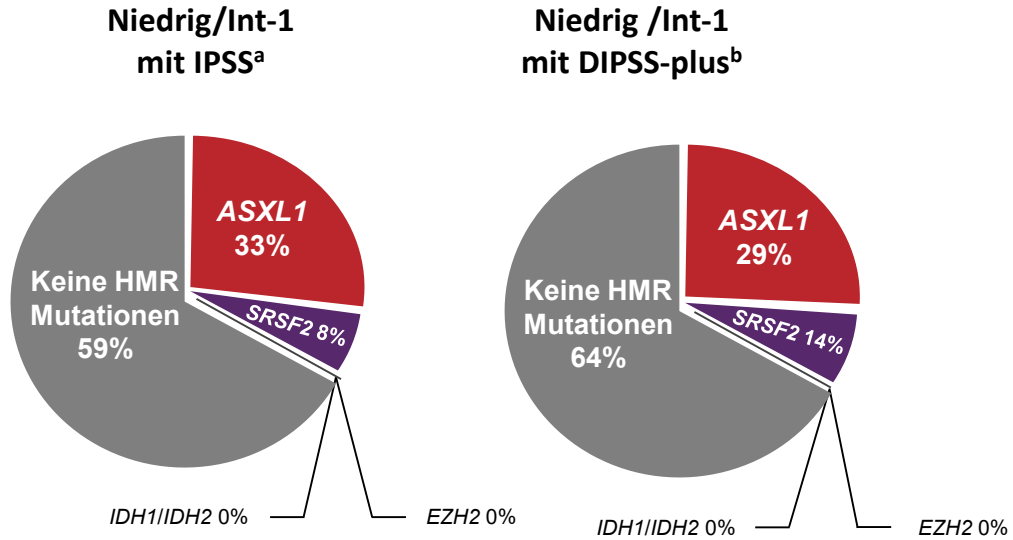
^a HMR Kategorie: eine der Mutationen in *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1/2*.

^b jeder andere Karyotyp außer einzelnen Aberrationen wie 20q-, 13q-, +9, Chromosom 1 Translokation/Duplikation, -Y oder eine andere gonosomale Aberration als -Y

HMR: High molecular risk; NGS: Next-generation sequencing; PB: Peripheral blood.

Referenzen: 1. Guglielmelli P, et al. J Clin Oncol. 2018;36:310-8.

Prognostisch relevante Mutationen



- Bis zu ca. 40% der Int-1-Risiko-Patienten können eine HMR tragen,¹ die mit einer schlechten Prognose assoziiert ist²
- Diese Patienten könnten eine rechtzeitige Therapie benötigen

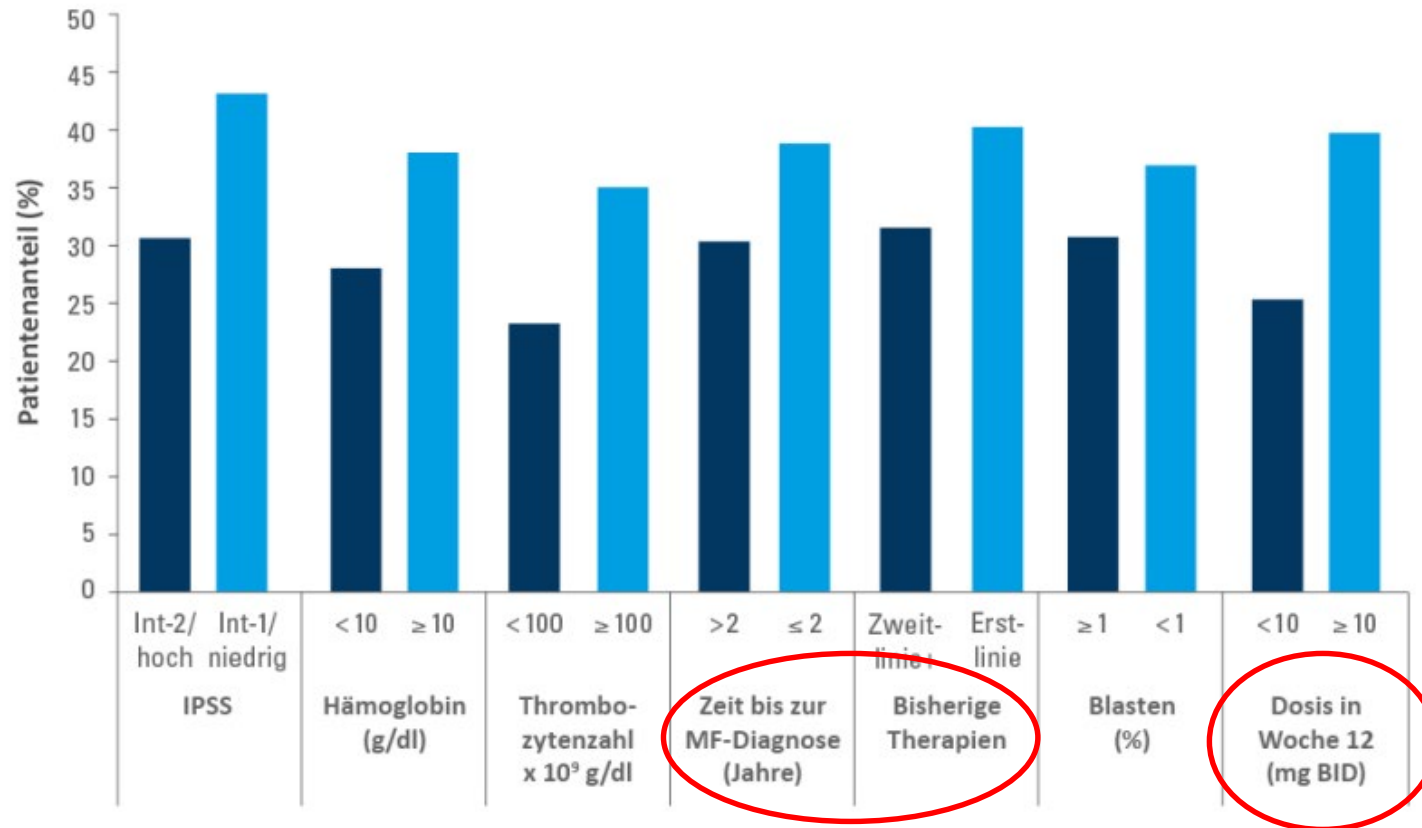
^a 12 von 68 Patienten.

^b 14 von 68 Patienten, 1 Patient hatte 2 Mutationen.

HMR: Hohes molekulares Risiko, **LMR:** Niedriges molekulares Risiko.

Referenzen: 1. Guglielmelli P, et al. Blood. 2014;123:2157-60. 2. Guglielmelli P, et al. Blood. 2017;129:3227-36.

Prädiktive Faktoren für besseres Milzansprechen nach 6 Monaten¹



BID: 2x täglich

Referenzen: 1. Gupta V et al. Poster EHA PF616 auf dem 23. Kongress der European Hematology Association (EHA), 14.–17. Juni 2018, Stockholm/Schweden.

Kasuistik*

- Patient PMF, 74 Jahre, außer Hb 11,2 g/dl normales Blutbild, Milz 15 cm (Sono), nicht tastbar
- Klinik: Fatigue, Inaktivität, Konzentrationsschwierigkeiten, Knochenschmerzen
- Diabetes mellitus Typ 2–art. Hypertonie – KHK (2-GE mit Stents)
- Somit IPSS 1 (Alter > 65 Jahre) = Intermediär-1-Risiko (auch DIPSS)
- Im NGS neben JAK2-Mutation auch ASXL1-Mutation
- Start medikamentöse Therapie 15 mg 1-0-1 und nach 3 Monaten 20 mg 1-0-1

Name: _____

Datum: _____

Der MPN10 Symptomerfassungsbogen hilft Ihnen, die Symptome Ihrer Erkrankung zu erkennen und aktiv zu verfolgen.

1. Bitte beurteilen Sie Ihre Erschöpfung (Mattheit, Müdigkeit) **während der letzten 24 Stunden**.

Kreuzen Sie dazu die Zahl an, die das schlimmste Ausmaß Ihrer Erschöpfung am besten beschreibt.

SYMPTOME	keine Erschöpfung					schlimmste vorstellbare Erschöpfung					
Erschöpfung (Fatigue)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

2. Kreuzen Sie bitte die Zahl an, die das Ausmaß Ihrer Schwierigkeiten mit jedem der folgenden Symptome **in der letzten Woche** beschreibt.

SYMPTOME	nicht vorhanden					schlimmste erdenkliche Form					
Schnelles Völlegefühl beim Essen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bauchbeschwerden	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Inaktivität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Konzentrationsschwierigkeiten*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nachtschweiß	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Juckreiz**	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Knochenschmerzen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fieber (> 37,8 °C)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Unbeabsichtigter Gewichtsverlust#	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

1075647 Stand 06/2019

Berechnen Sie Ihren MPN10 Symptomwert für ein Gesamtbild Ihrer MPN Symptomlast, indem Sie die angekreuzten Zahlen aufaddieren:

Vor medikamentöser Therapie: 30
Unter medikamentöser Therapie: 11

Adaptiert von Emanuel RM et al. Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score. Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs. J Clin Oncol. 2012; 30 (33): 4098-4103.
 * im Vergleich zur Zeit vor meiner Diagnose; ** besonders nach Kontakt mit Wasser; # in den letzten 6 Monaten

Vor medikamentöser Therapie
Nach 3 Monaten
medikamentöser Therapie

Zusammenfassung

Ist Watch and Wait noch zeitgemäß bei der Myelofibrose?

- Ja, aber gemäß Onkopedia Leitlinien → Symptome beachten, MPN10 Score!
- Hochrisiko-Mutationen oder Stratifikation gemäß neuen Prognosescores könnten zukünftig Patienten identifizieren, die von einer früheren Behandlung profitieren.
- Bis zu 40 % der IPSS Niedrig/Int-1-Risiko-Patienten können Hochrisiko-Mutationen haben.
- Frühzeitige medikamentöse Therapie (< 2 Jahre seit Diagnose oder Int-1-Risiko Pat.) erhöht die Qualität des Ansprechens.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Diese Fortbildung wird Ihnen auf cme.medlearning.de mit freundlicher Unterstützung von
Novartis Pharma GmbH (9.250 €) angeboten.