

Innere Medizin II, Hämatologie, Onkologie, Klinische Immunologie und Rheumatologie



Post ASH 2025 Orlando

Myeloproliferative Neoplasien / nichtmaligne Hämatologie

Prof. Dr. R. Möhle, Med. Univ.-Klinik II, Tübingen

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



Comprehensive
Cancer Center
Tübingen - Stuttgart

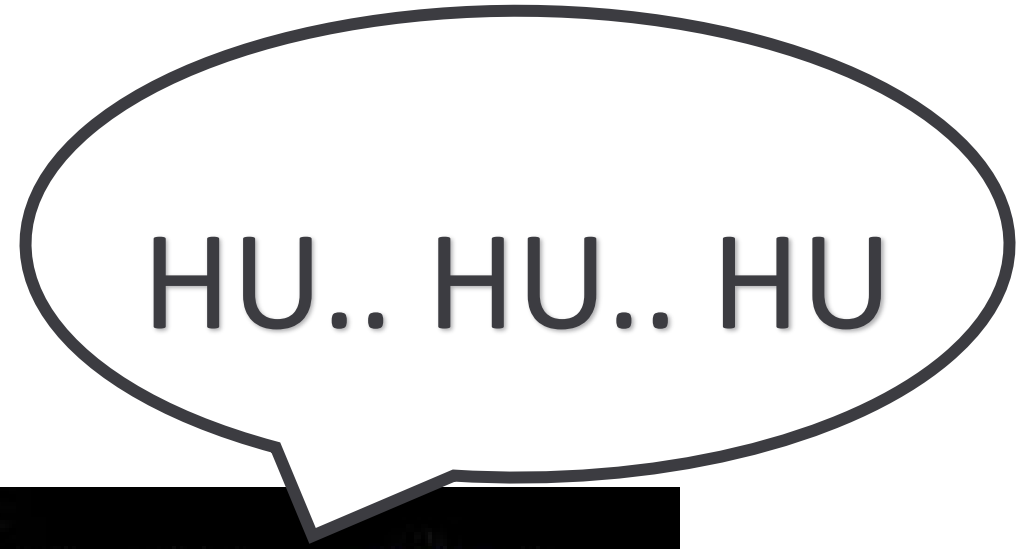


Universitätsklinikum
Tübingen

**ASH Plenary: Die Geister,
die ich rief - werd ich nicht
mehr los**

Hydroxyurea...

in der Schwangerschaft



2 Outcomes of pregnancies in sickle cell patients treated with hydroxyurea : Findings from the escort-HU cohort studies. A. Habibi, Frankreich

Patientinnen - Studiendesign

- Beobachtungsstudie nach EMA-Zulassung von HU für Sichelzellerkrankheit (Siklos®)
- HU in der Schwangerschaft nicht empfohlen (experimentell 150 mg/kg teratogen)
- 1345 Pat., 245 Schwangerschaften (183 Pat.), auch ohne HU, meist früh abgesetzt

Ergebnisse / Schlussfolgerungen

- Keine Fehlbildungen, die der HU Exposition zugeschrieben werden müssten
- Kein ungünstigerer Verlauf der Schwangerschaften
- Die Erkenntnisse aus Afrika lassen sich in Europa reproduzieren!



2 Outcomes of pregnancies in sickle cell patients treated with hydroxyurea : Findings from the escort-HU cohort studies. A. Habibi, Frankreich

Outcome	HU Exposure N=207		Non HU exposure N=36		unknown N=2
Maternal Mortality	0	0%	0	0%	
Live Birth	134	74%	26	74%	1
Prematurity	31	17%	4	11%	0
Miscarriage	36	17%	8	22%	1
Stillbirth	1		0		0
Voluntary abortion	25	12%	0		0
Therapeutic abortion	2		1		0

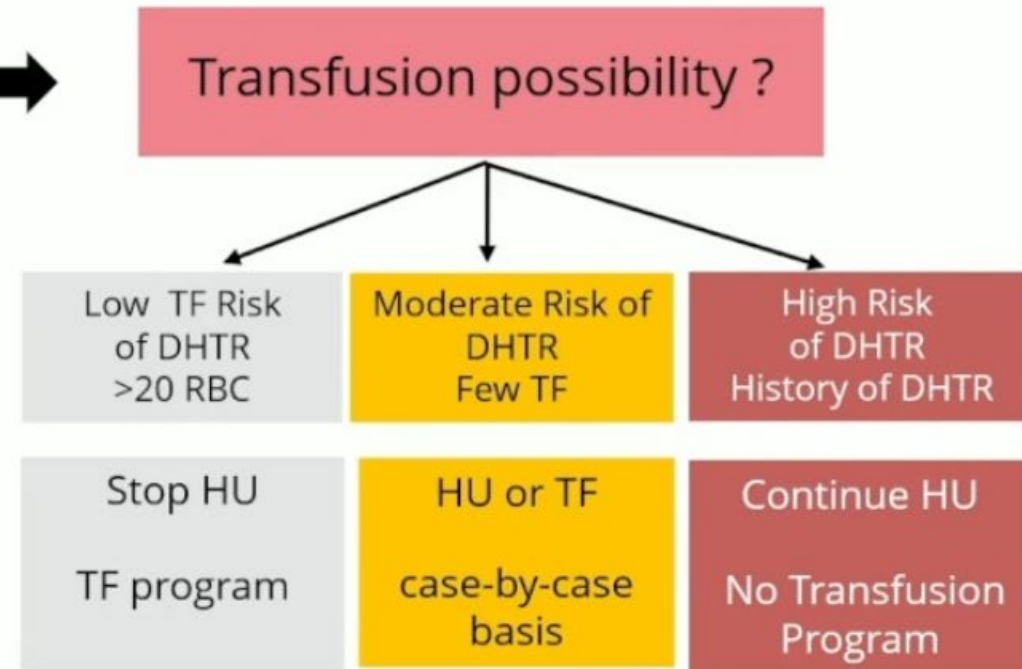
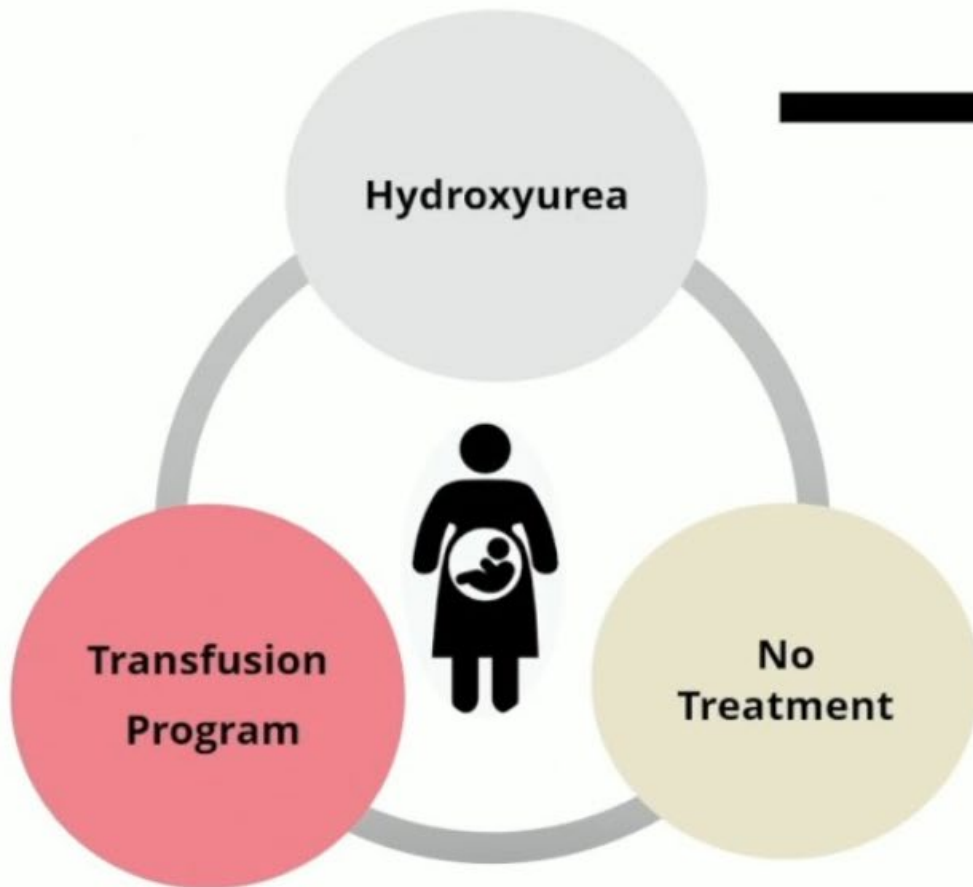
	Pregnancies reported by 737 females (N = 1513) ^b	Hydroxyurea at conception only (N = 97)	Hydroxyurea at conception and during pregnancy (n = 125)	Hydroxyurea during pregnancy only (N = 16) ^c	No hydroxyurea exposure (N = 1154)
Miscarriage	394 (26.0%)	17 (17.5%)	54 (43.2%)	3 (18.8%)	279 (24.2%)

Korner & al. Am J Hematol. 2022;97:603-612.



2 Outcomes of pregnancies in sickle cell patients treated with hydroxyurea : Findings from the escort-HU cohort studies. A. Habibi, Frankreich

Discussion



Managing pregnancy in patients with sickle cell disease
Hematology Am Soc Hematol Educ Program; Dec 8;2023(1):640-645



ASH Plenary: Eisen (am besten iv.) hilft in jeder Lebenslage, sogar bei Sepsis!



5 Deciphering the dilemma: Intravenous (IV) iron use in iron deficiency anemia during acute infections. H. Sohail, Charleston, USA

Patientinn/en - Studiendesign

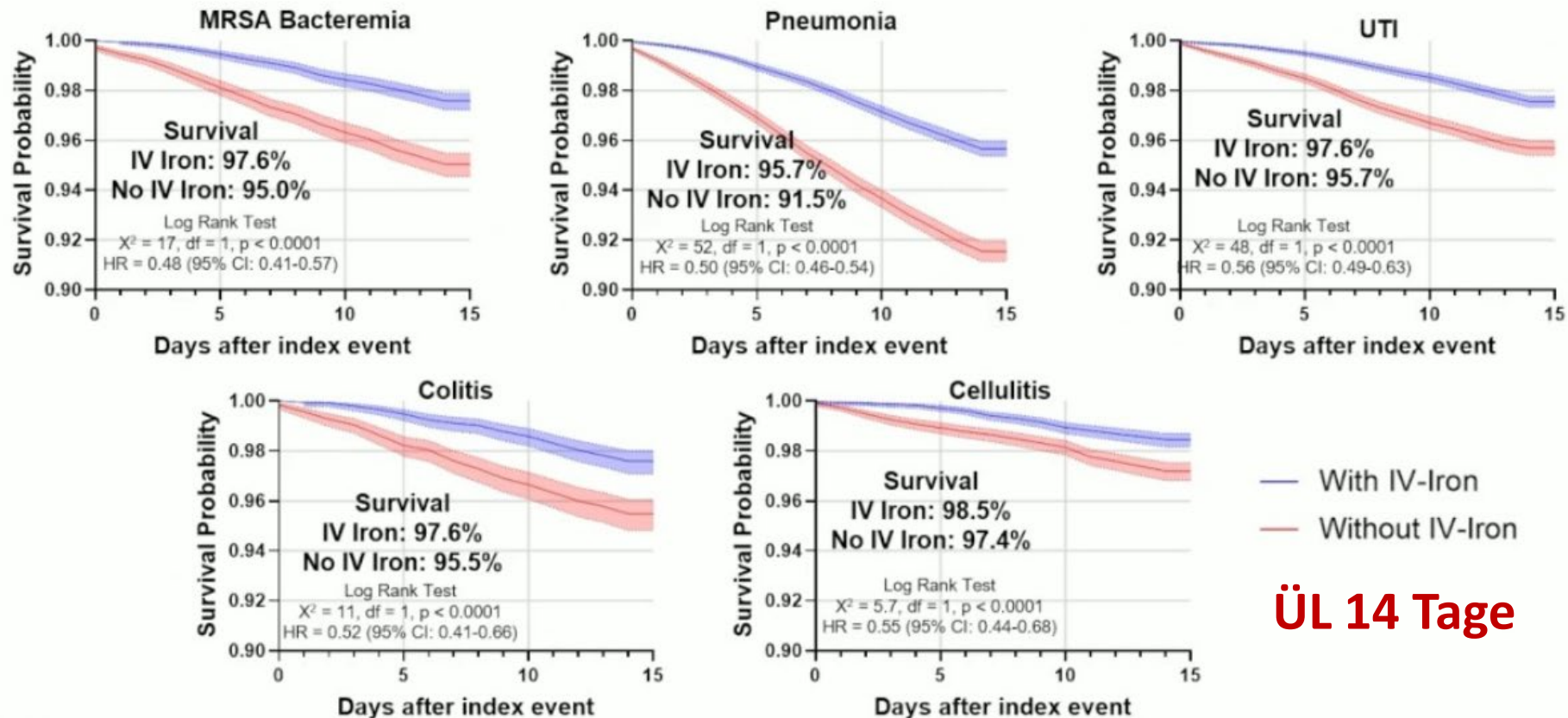
- Gebremster Eisen-Turnover bei Entzündungen: Reaktion des Körpers, um Bakterien am Wachstum zu hindern?
- Eisenzufuhr könnte daher das Outcome verschlechtern?
- Retrospektive Kohortenstudie, TriNetX Research Network
- Erwachsene ≥ 18 Jahre zwischen 2000-2024 mit akuter Infektion (Antibiose): MRSA Bakteriämie, Pneumonie, Harnwegsinfektion, Kolitis, Cellulitis, bakterielle Meningitis
- Nachgewiesener Eisenmangel
- Unterscheidung, ob iv. Eisen gegeben wurde, die Gruppen wurden dann gematched



5 Deciphering the dilemma: Intravenous (IV) iron use in iron deficiency anemia during acute infections. H. Sohail, Charleston, USA

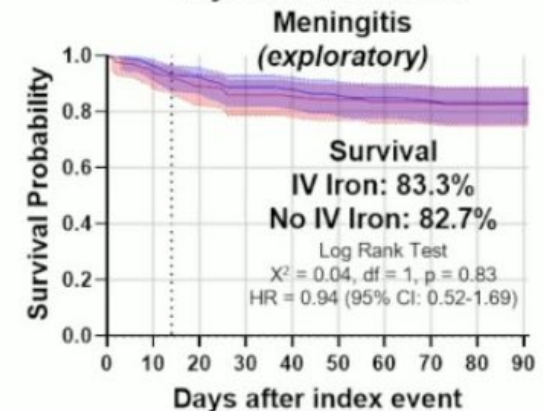
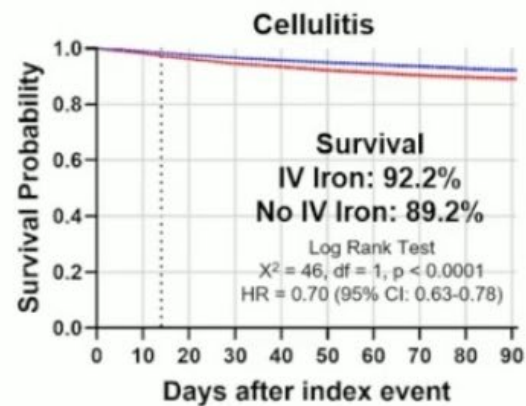
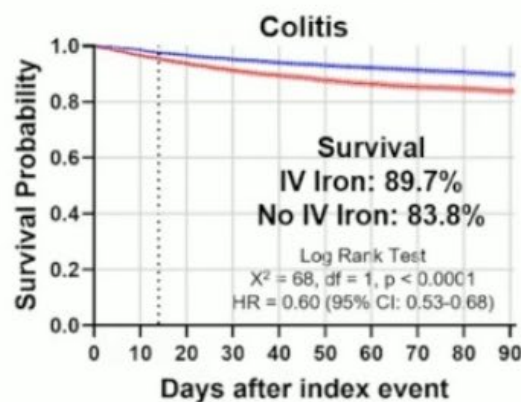
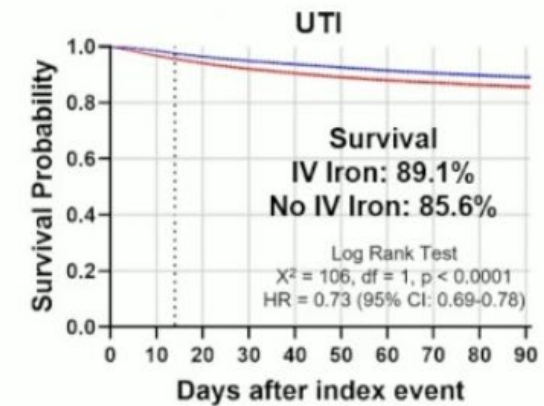
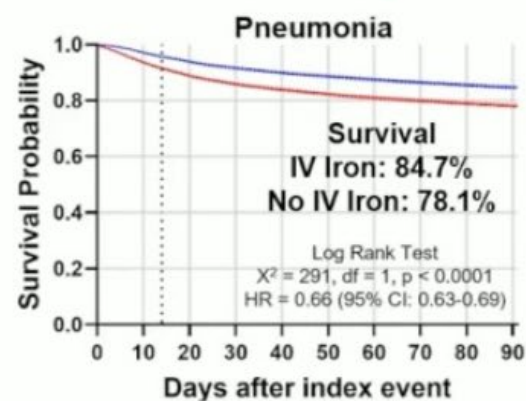
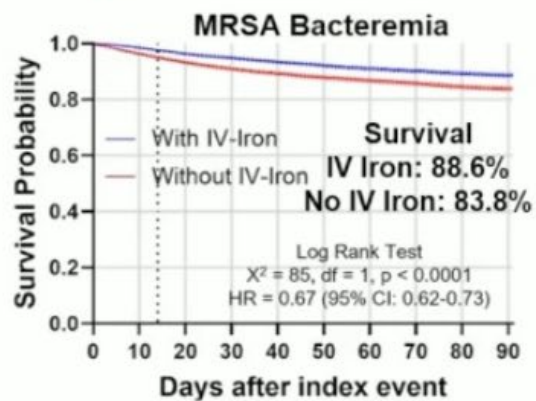
Ergebnisse

- Bei Gabe von Eisen iv. Verbesserung des Überlebens nach 14 und 90 Tagen



5 Deciphering the dilemma: Intravenous (IV) iron use in iron deficiency anemia during acute infections. H. Sohail, Charleston, USA

Überleben 90 Tage



5 Deciphering the dilemma: Intravenous (IV) iron use in iron deficiency anemia during acute infections. H. Sohail, Charleston, USA

Diskussion im Plenum

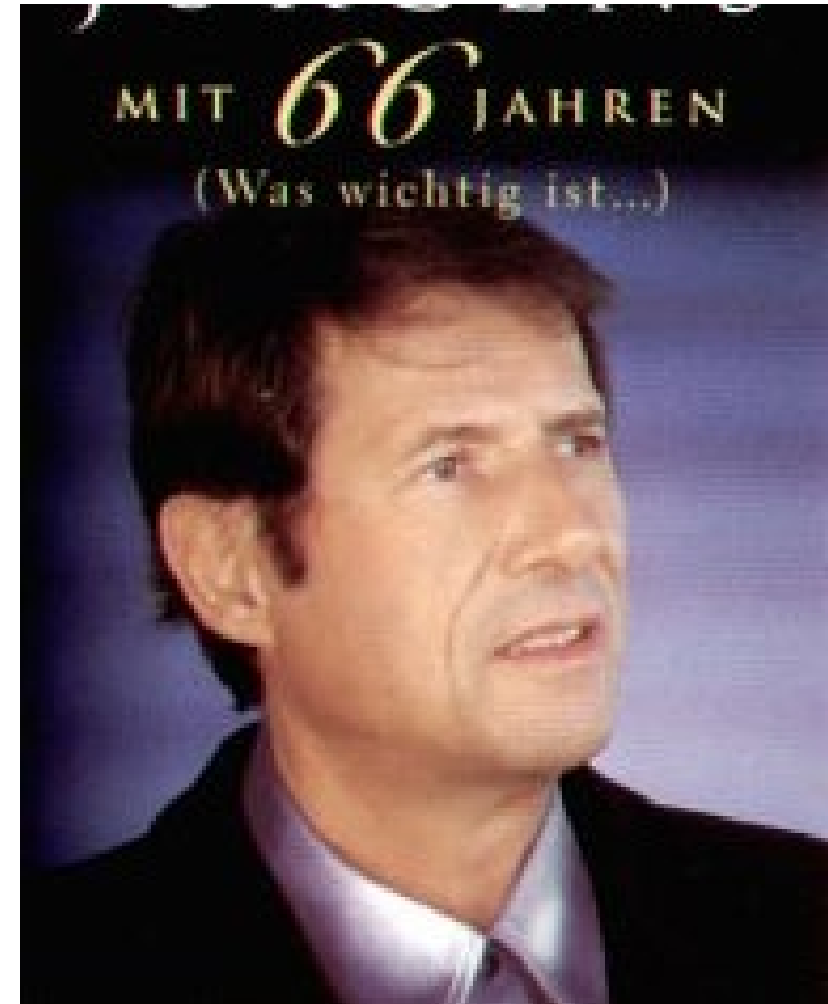
- **Retrospektive Analyse: Vielleicht hat man nur den Pat., denen es ohnehin besser ging, Eisen iv. zugemutet?**
- **Ferritin kein brauchbarer Parameter für die Diagnose eines Eisenmangels, wie wurde dieser diagnostiziert?**
- **Frage: Wie wurde der Eisenmangel diagnostiziert?**
- **Antwort: Gemäß ICD10 Code**



Primäre Myelofibrose:

**Ein Alter >65 Jahre
ist doch nicht so wichtig
für die
Risikoabschätzung:**

DIPSS-R



84 A revised age-agnostic clinical risk model for chronic phase primary myelofibrosis. A. Tefferi, Mayo Clinic, USA

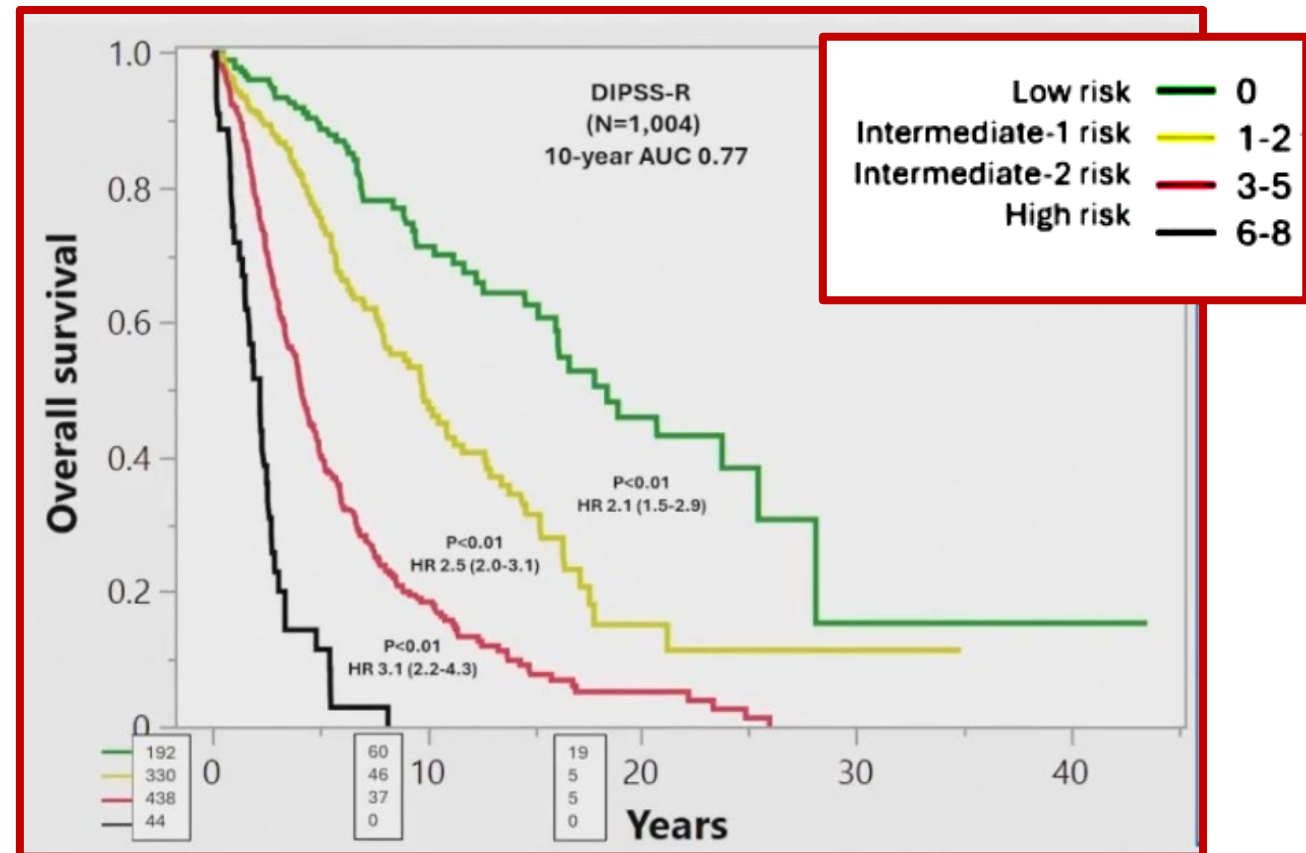
Patientinn/en - Studiendesign

- **DIPSS:** Hb <10 (2 Pt.), Leuko >25.000, Blasten $\geq 1\%$, konstitut. Symptome, Alter >65 Jahre
- **Weitere bekannte Risikofaktoren:** Transfusionen (DIPSS+), Anämie genauer definiert (MIPSS v2), Thr. <100.000 (DIPSS+, MIPSS70), Blasten $\geq 2\%$ (MIPSS70+,v2), Monozytose
- Multivariate Analyse ohne Alter, Symptome, Geschlecht, Ausschluss akzelerierte MF (ab 10% Blasten), zensiert für Transplantation
- **Molekulare / zytogenetische Risikofaktoren nicht berücksichtigt**, da DIPSS(-R) klinisch orientiert sein soll
- Lernkohorte (1073 Pat., Mayo), Validierung (635 Pat., Italien)

84 A revised age-agnostic clinical risk model for chronic phase primary myelofibrosis. A. Tefferi, Mayo Clinic, USA

DIPSS-R Risikofaktoren

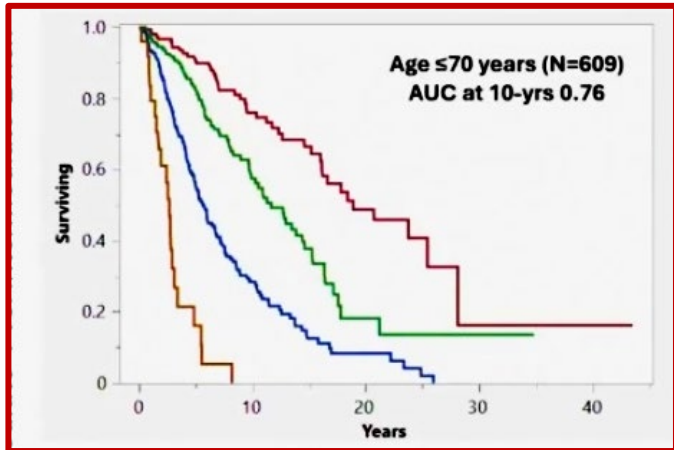
- Ausgeprägte Anämie (3 Pkt., Hb <8w/9m bzw. Transfusionen) oder
- mäßige Anämie (2 Pkt., Hb 8/9 - 10/11)
- Leukozyten >25.000 (2 Pkt.) oder
- Leukozyten 11.000 - ≤25.000 (1 Pkt.)
- Blasten ≥ 2% (1 Pkt.)
- Monozyten > 1.000 (1 Pkt.)
- Thrombozyten < 150.000 (1 Pkt.)



84 A revised age-agnostic clinical risk model for chronic phase primary myelofibrosis.

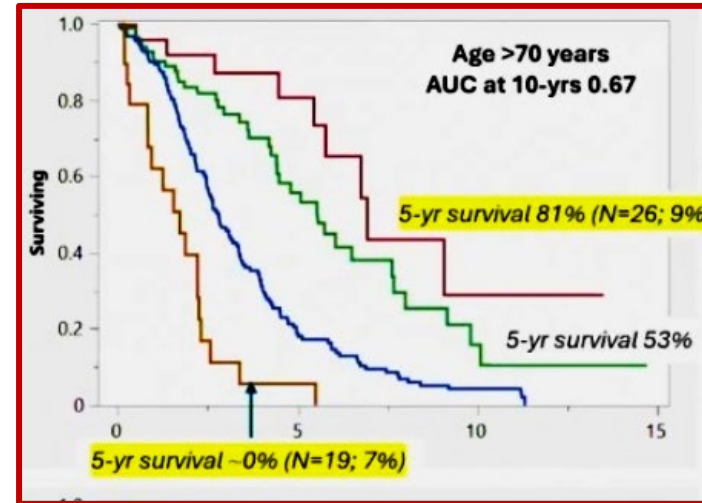
A. Tefferi, Mayo Clinic, USA

Ergebnisse: Vergleich bei Pat. ≤ 70 J. und > 70 J.



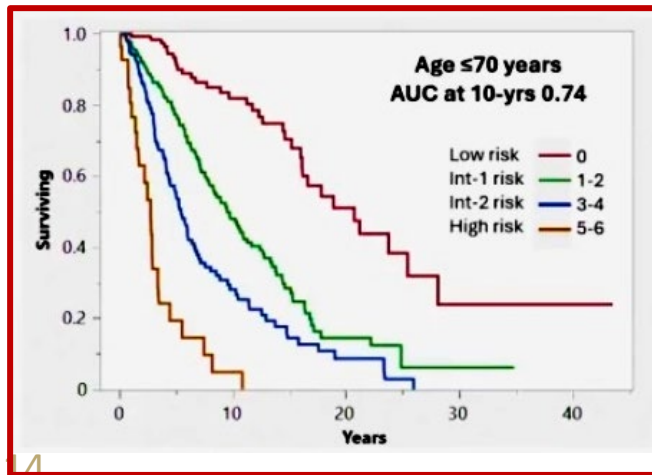
DIPSS-R ≤ 70 J.

- Low risk — 0
- Int-1 risk — 1-2
- Int-2 risk — 3-5
- High risk — 6-8



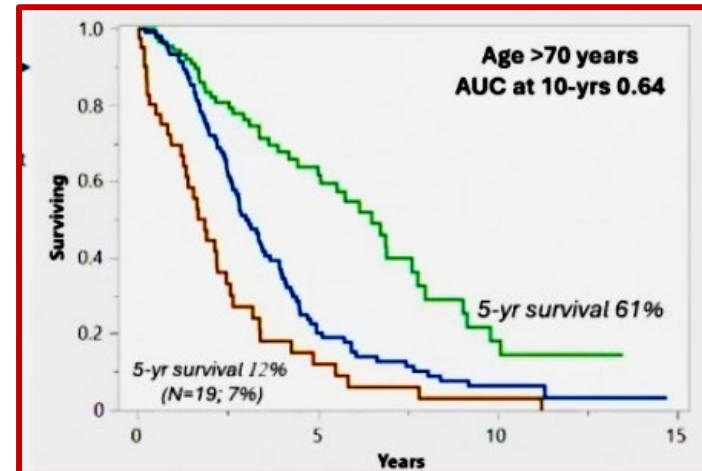
DIPSS-R > 70 J.

- Low risk — 0
- Int-1 risk — 1-2
- Int-2 risk — 3-5
- High risk — 6-8



DIPSS ≤ 70 J.

- Low risk — 0
- Int-1 risk — 1-2
- Int-2 risk — 3-4
- High risk — 5-6



DIPSS > 70 J.

- Low risk — 0
- Int-1 risk — 1-2
- Int-2 risk — 3-4
- High risk — 5-6



Schlussfolgerungen

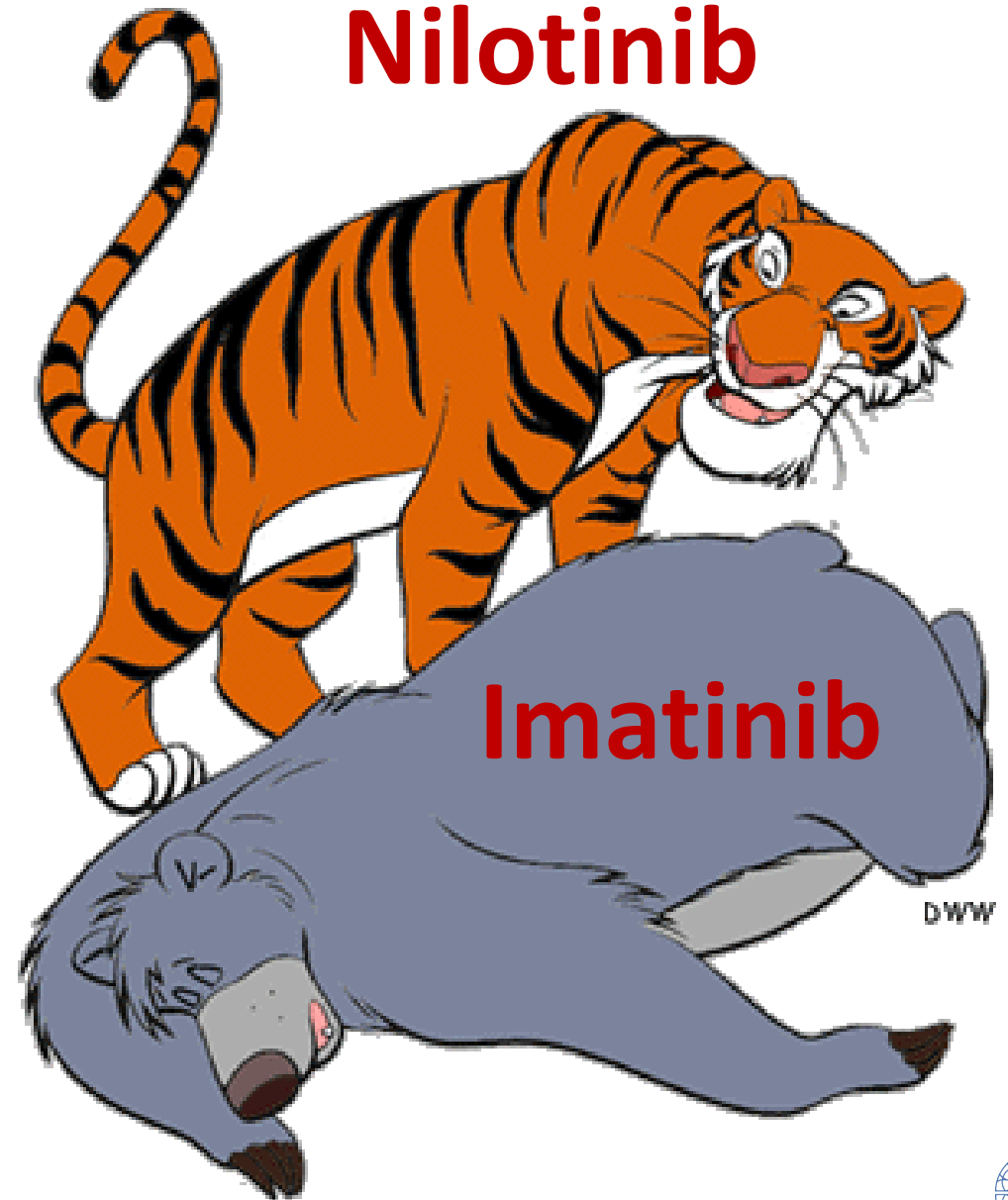
- ***DIPSS-R int2 oder high: Stammzelltransplantation immer erwägen***
- ***DIPSS-R low oder int2: Stammzelltransplantation bei 2 oder mehr zusätzlichen gen./mol. Risikofaktoren: ASXL1 mut, SRSF2 mut, U2AF1-Q157 mut, CalR wildtype, ungünstiger Karyotyp, IDH1/2 mut***

CML:

**Probier's (erst) mal
mit ...**

Imatinib?

Nilotinib



905 International, prospective study comparing nilotinib versus imatinib with early switch to nilotinib to obtain sustained treatment-free remission (TFR) in patients with chronic myeloid leukemia: The TFR rate at the end of follow-up. F. Pane, Italien

Patientinn/en - Studiendesign

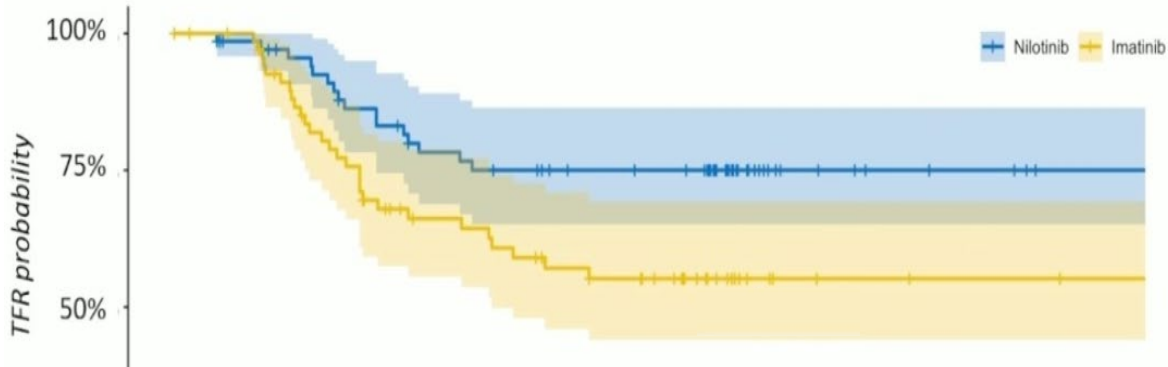
- CML CP, 448 Pat. randomisiert 1:1, Beginn mit Imatinib oder Nilotinib
- Falls nach 3, 6 oder 12 Monaten Imatinib keine „optimale response“, Wechsel zu Nilo
- 4 Jahre Beobachtung: Es kann abgesetzt werden, wenn MR4 erreicht im Jahr 3 und durchgehend bis Ende Jahr 4 behalten

Ergebnisse / Schlussfolgerungen

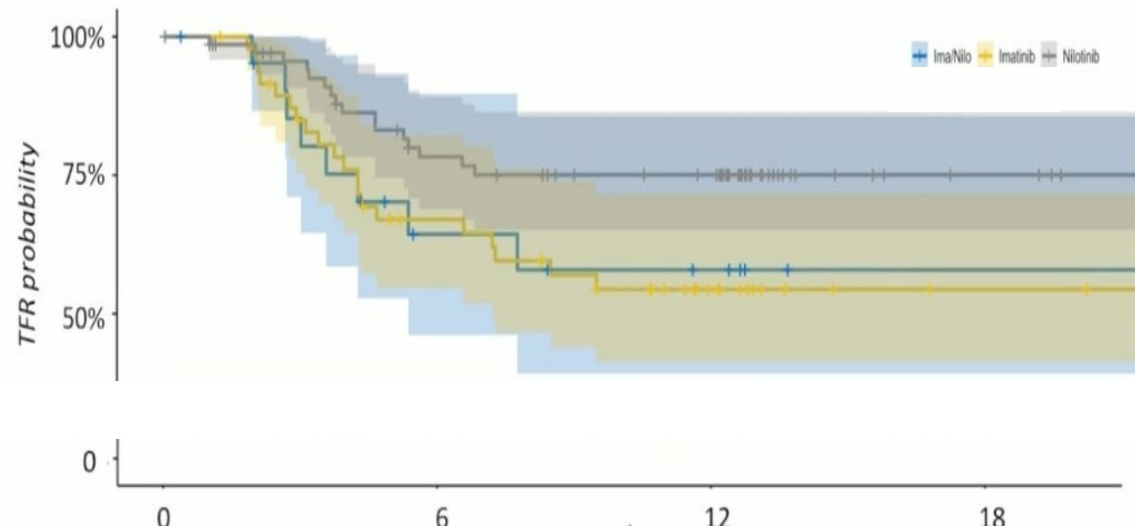
- **Im Imatinib-Arm mussten etwa 1/4 der Pat. zu Nilotinib wechseln**
- **20 % bei Ima und 30 % bei Nilo MR4.5 nach 2 Jahren**
- **35 % bei Ima und 32 % bei Nilo wurden „TFR eligible“ (d.h. etwa gleich viele!)**



905 International, prospective study comparing nilotinib versus imatinib with early switch to nilotinib to obtain sustained treatment-free remission (TFR) in patients with chronic myeloid leukemia: The TFR rate at the end of follow-up. F. Pane, Italien



- Im Nilotinib-Arm blieb die therapiefreie Remission deutlich häufiger erhalten



- Auch ein vormaliger Wechsel zu Nilotinib war nicht mit einer besserer TFR Rate verbunden

903 Improved long-term tolerability and efficacy of asciminib-based combination therapies in newly diagnosed CML pat. - the fascination trial. Th. Ernst; Deutschland

Patientinn/en - Studiendesign

- “The Frontline asciminib in combination”, 125 Pat., Asc + Nilo, Dasa oder Ima
- TKI in Standarddosierung, aber verschiedene Dosierungen von Asc (2x20 bis 2x80 mg)

Ergebnisse / Schlussfolgerungen

- MR4 bei 1/3 der Pat. nach 1 Jahr, 2/3 der Pat. nach 3 Jahren
- Rate von AE Grad 3-4 sinkt (37.6% Jahr 1, 24.0% Jahr 2 und 9.6% Jahr 3)
- Auch gut wirksam bei ASXL1 Mutationen
- Die Zukunft von der Kombinationstherapie ist noch nicht klar

IL-5 Rezeptor Blockade bei HES

Was ist effektiver:

Den Mediator zu "neutralisieren" ...



... oder das Target
zu blockieren?

79 Efficacy and safety of benralizumab in patients with hypereosinophilic syndrome: Results from the Phase 3 natron study. A. Klion, USA

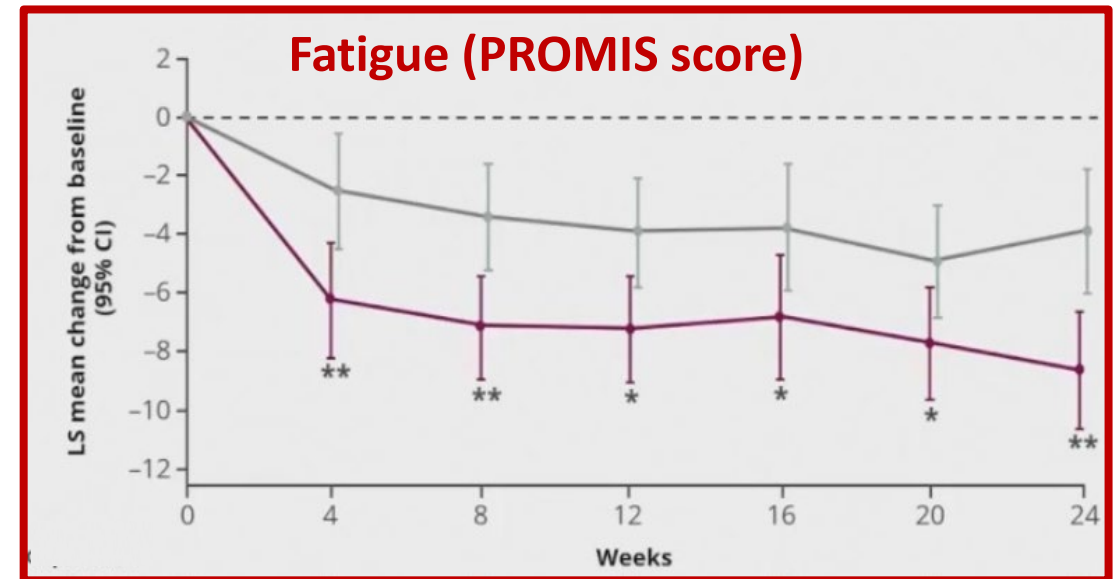
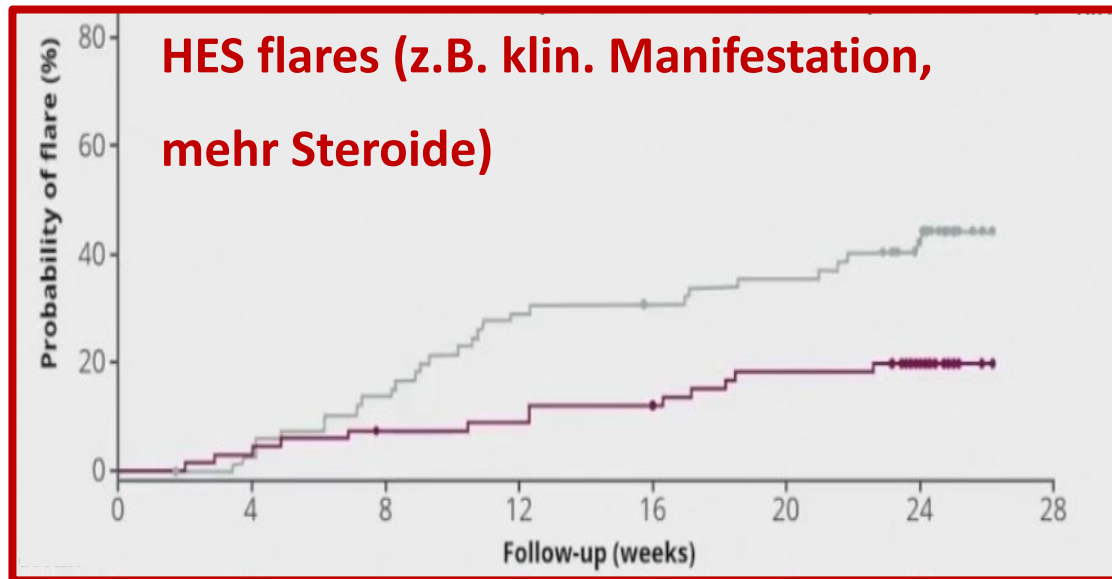
Hintergrund- Pat. - Studiendesign

- Benralizumab: IL5 Rezeptorantikörper, zugelassen für schweres Asthma und EGPA, aber nicht bei HES
- Anmerkung: Der IL5 Antikörper Mepolizumab ist zugelassen für das (primäre) HES
- Allerdings blockiert Benralizumab weniger den IL5 Effekt, sondern wirkt über ADCC
- Phase 3 Studie, Benralizumab alle 4 Wochen vs. Placebo für 24 Wochen
- Kein „myeloisches“ / sekundäres HES
- Voraussetzung: **steroidsensitiv**, FIP1L1::PDGFRA negativ, als „Add On“ zu einer Basisther.
- Basistherapie: Meist Steroide

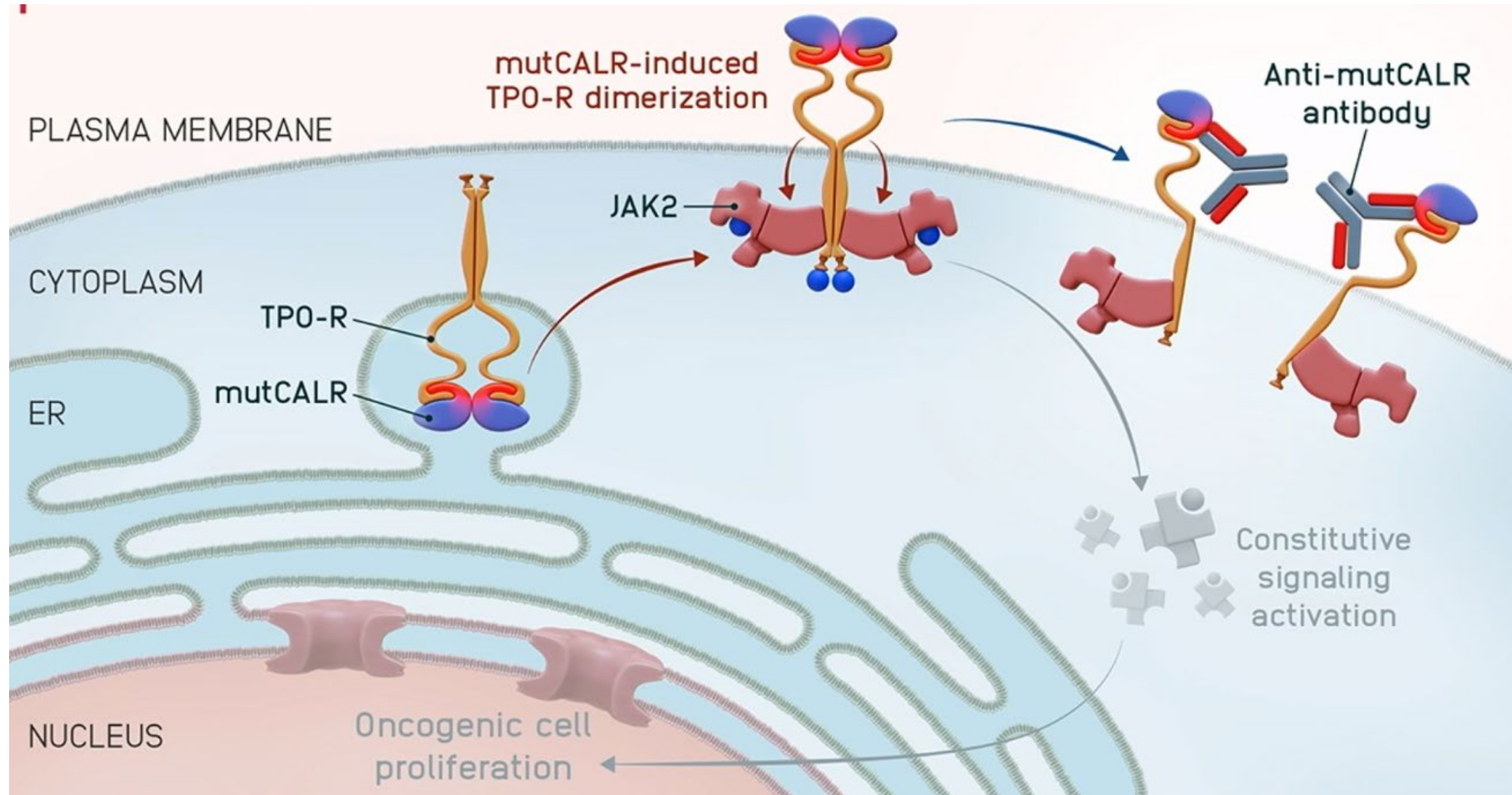
79 Efficacy and safety of benralizumab in patients with hypereosinophilic syndrome: Results from the Phase 3 natron study. A. Klion, USA

Ergebnisse / Schlussfolgerungen

- Komplette Depletion der Eos, Reduktion von „HES flares“ bzw. Rückfall (>1000 Eos /ul)
- Besserung von Fatigue



Was wurde eigentlich aus ... der mutCaIR Antikörpertherapie?



484 Safety and efficacy of the mutant calreticulin-specific monoclonal antibody INCA033989 as monotherapy or in combination with ruxolitinib in patients (pts) with myelofibrosis (MF): Preliminary results from dose escalation of two global Phase 1 studies. J. Mascarenhas, USA (international)

Patientinn/en - Studiendesign

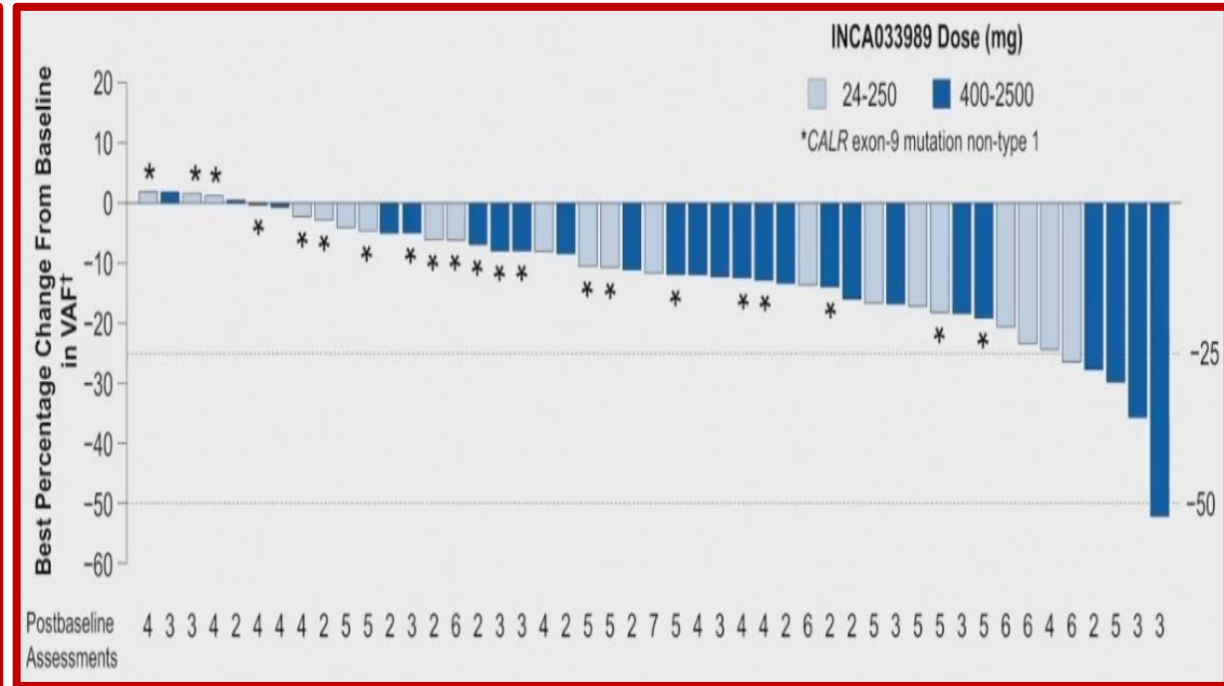
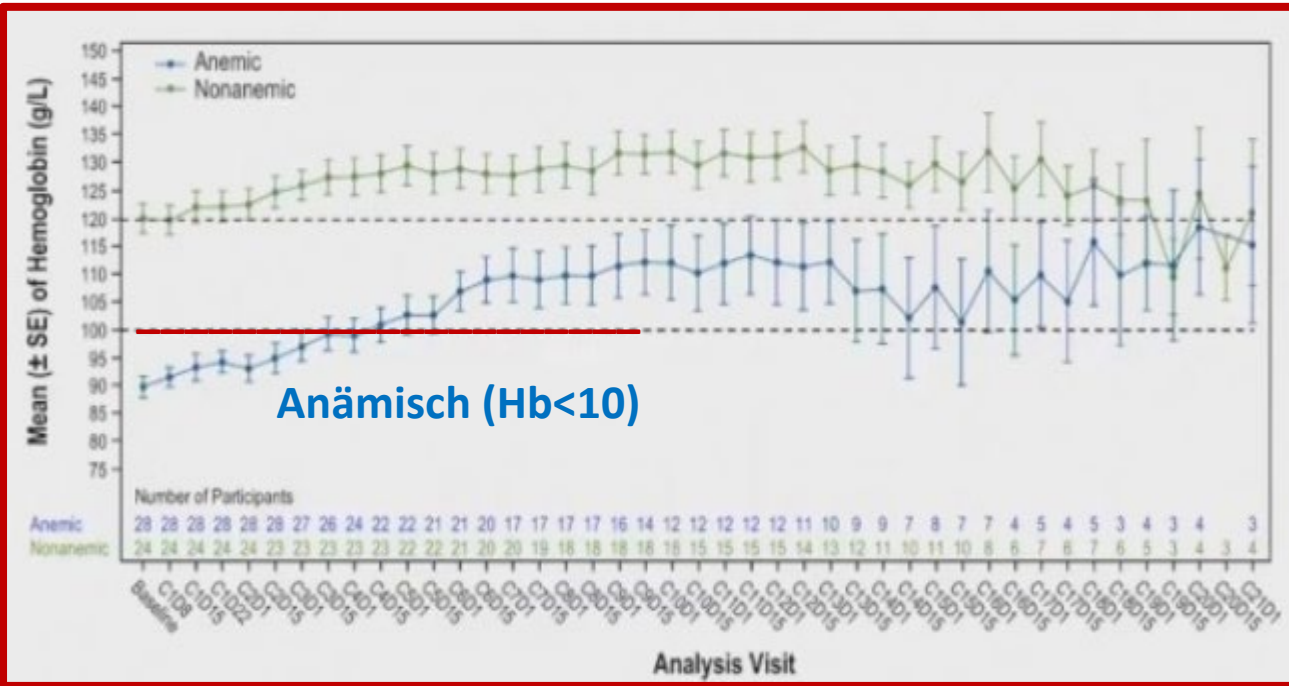
- Antikörper überwiegend als Monotherapie (52 Pat.), oder mit Ruxolitinib (20 Pat.)
- Keine Jak Inhibitor Vortherapie, mutCalR Antikörper alle 2 Wochen für 24 Wochen
- Phase 1 Studie: Dosisescalation

Ergebnisse / Schlussfolgerungen

- **Gute Verträglichkeit**
- **Keine dosislimitierende Toxizität, unspezifische NW**

484 Safety and efficacy of the mutant calreticulin-specific monoclonal antibody INCA033989 as monotherapy or in combination with ruxolitinib in patients (pts) with myelofibrosis (MF): Preliminary results from dose escalation of two global Phase 1 studies. J. Mascarenhas, USA (international)

- Reduktion Milzgröße, Symptome. Sehr überzeugend: Anstieg des Hb-Werts
- Enttäuschend: Geringe Reduktion des mutCalR VAF (kaum mehr als um 50%)



Essentielle Thrombozythämie (ET)



485 Ropeginterferon alfa-2b in essential thrombocythemia of all risk levels ineligible for standard cytoreduction: 12-month primary endpoint analysis from the ROP-ET phase 3 study. J.J. Kiladjian, Frankreich (international)

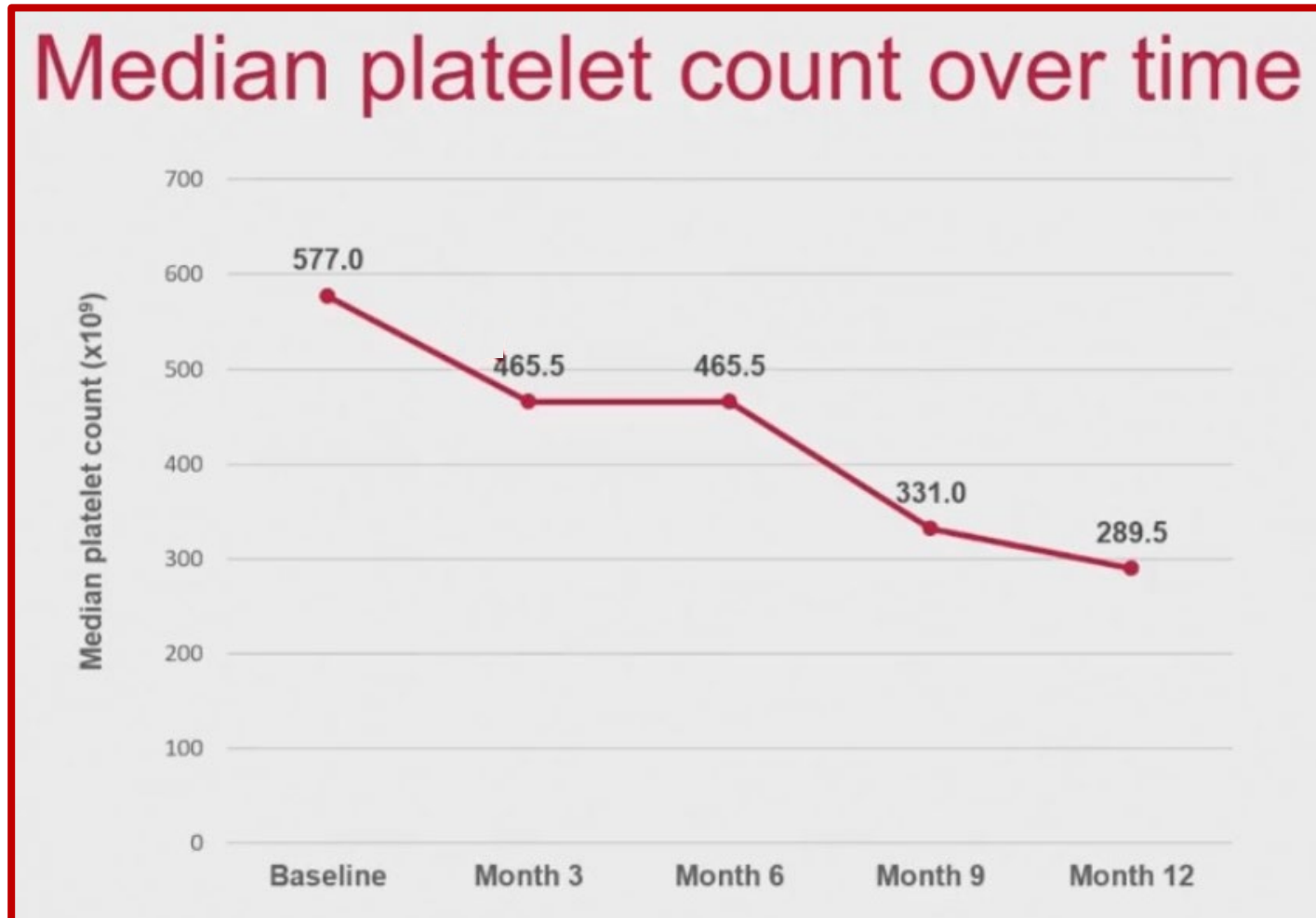
Patientinn/en - Studiendesign

- Phase 3, 132 Pat. mit ET, intolerant/resistent/nicht „eligible“ für HU/Ana u.a.
- Besremi alle 2 Wochen für 36 Monate
- Dosierung: 125 ug 3 Mo – dann ggf. 250 ug – dann ggf. 500 ug (**sehr sinnvoll**)

Ergebnisse / Schlussfolgerungen

- Therapieabbruchrate 11% (verschiedene Gründe), NW/Tox. Von Besremi ist bekannt
- 1/3 der Pat. blieb bei 125 ug, jeweils etwa 1/4 250 bzw. 500 ug
- evtl. in absehbarer Zeit Zulassung?

485 Ropeginterferon alfa-2b in essential thrombocythemia of all risk levels ineligible for standard cytoreduction: 12-month primary endpoint analysis from the ROP-ET phase 3 study. J.J. Kiladjan, Frankreich (international)



1024 Safety and efficacy of INCA033989, a novel first in class mutant calreticulin-specific monoclonal antibody, in patients with essential thrombocythemia. V. Gupta, Canada (international)

Patientinn/en - Studiendesign

- Phase 1, 55 Pat. mit ET, mutCalR, intolerant/resistent gegen Standardtherapie
- INCA033989 alle 2 Wochen in unterschiedlicher Dosierung

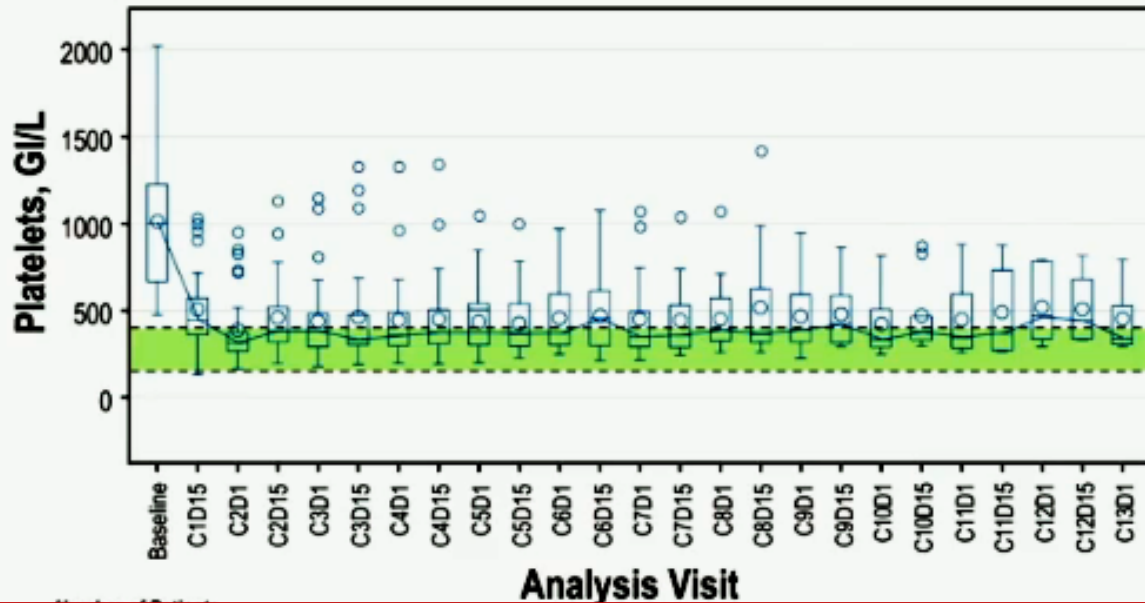
Ergebnisse / Schlussfolgerungen

- **Gute Verträglichkeit, eher unspezifische AEs**
- **Hämatologische Remissionen in den meisten Patienten**
- **Reduktion der Allellast, 1 Log Stufe gelegentlich fast erreicht**

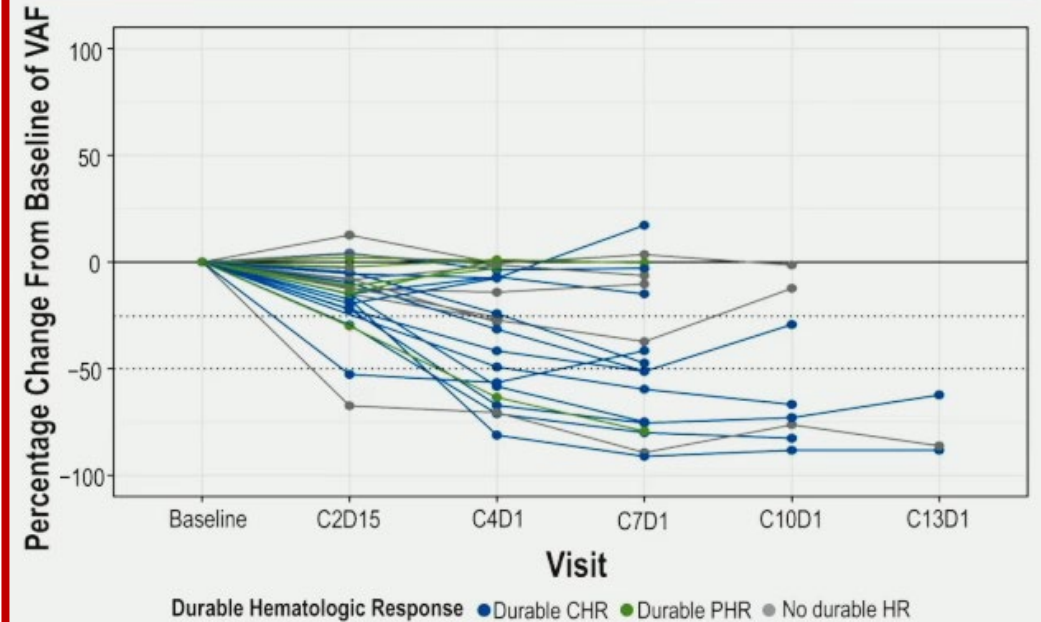


1024 Safety and efficacy of INCA033989, a novel first in class mutant calreticulin-specific monoclonal antibody, in patients with essential thrombocythemia. V. Gupta, Canada (international)

Platelet Counts (400-2500 mg* Q2W; n=30)



Doses 400-2500 mg (n=27)



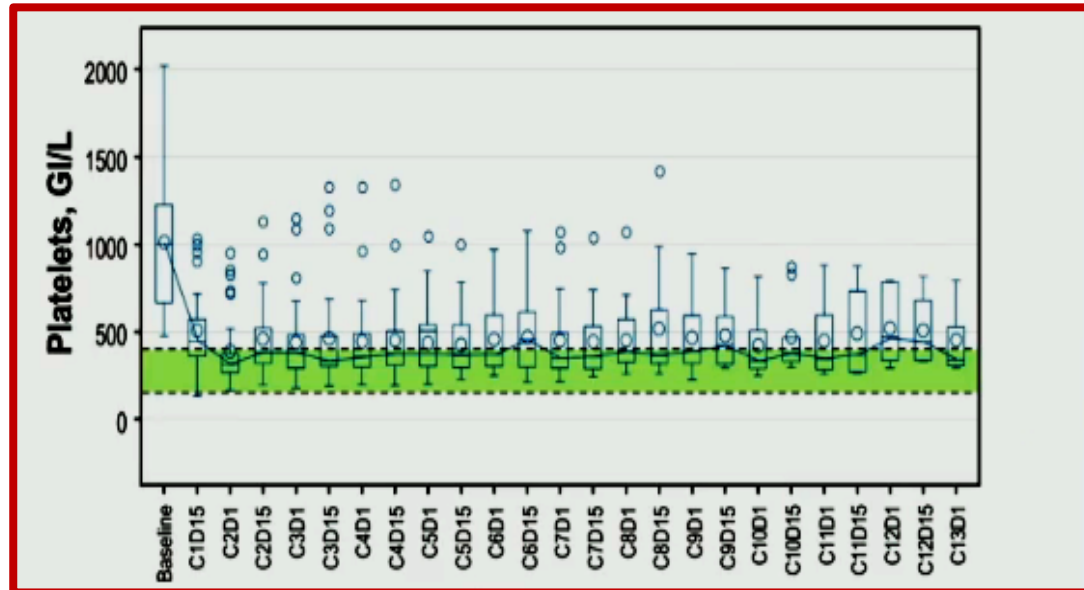
- Sehr schnelle Reduktion der Thrombozytenzahl, aber z.T. auch ausbleibender Effekt
- Teilweise Wiederanstieg der Allelast
- Stellenwert noch nicht abzusehen



Besremi vs. INCA



Besremi



INCA





Und am Ende:

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!