

# krebs:hilfe!



SONDERHEFT JÄNNER 2019



Polycythaemia vera

## Effektive Therapie, wenn die Erstlinie versagt

Versagen bewährte Methoden der Zytoreduktion, so bestehen für Patienten mit Polycythaemia vera ein erhöhtes Progressionsrisiko und die Gefahr von lebensgefährlichen Thrombosen. Es gilt daher, den Zeitpunkt für die Zweitlinienoption und deren Einsatz richtig zu wählen.

Von OÄ Dr. Veronika Buxhofer-Ausch

# Effektive Therapie, wenn die Erstlinie versagt

Versagen bewährte Methoden der Zytoreduktion, so bestehen für Patienten mit Polycythaemia vera ein erhöhtes Progressionsrisiko und die Gefahr von lebensgefährlichen Thrombosen. Es gilt daher, den Zeitpunkt für die Zweitlinienoption und deren Einsatz richtig zu wählen.

Von OÄ Dr. Veronika Buxhofer-Ausch

Die Polycythaemia vera (PV) gehört zu den chronischen myeloproliferativen Neoplasien und tritt mit einer globalen Inzidenz von 1 bis 3 pro 100.000 auf; ihre Prävalenz ist aufgrund des langen Patientenüberlebens höher und bewegt sich zwischen 5 und 30 pro 100.000. Die meisten Patienten erkranken im höheren Lebensalter; das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt zwischen 60 und 65 Jahren. Dennoch sind etwa zehn Prozent der Patienten bei Diagnosestellung jünger als 40 Jahre alt.

Das Mortalitätsrisiko unbehandelter PV-Patienten liegt 1,6-mal über dem der Gesamtbevölkerung, die Lebenserwartung ist deutlich eingeschränkt. Grund dafür sind mit der Krankheit assoziierte thromboembolische Ereignisse sowie die Progression in eine Myelofibrose (MF) – die sogenannte Post-PV-MF und/oder eine akute myeloische Leukämie (AML).

## PV-Entstehung und Symptomatik

98 Prozent der Patienten mit PV weisen eine durch Mutationen im JAK2-Gen bedingte Hyperaktivität des JAK/STAT-Signalweges auf. Am häufigsten ist dabei die JAK2-V617F-Mutation. Seltener kommen auch diverse Mutationen im Exon 12 des JAK2-Gens vor. Die Menge der im Blut oder Knochenmark nachweisbaren mutierten JAK2-Allele nimmt üblicherweise im Verlauf der Erkrankung zu.

Durch die andauernde Aktivierung des JAK/STAT-Signalwegs kommt es zu einer gesteigerten Erythropoetin-unabhängigen Erythropoese, die sich in erhöhten Zellzahlen durch neoplastische Proliferation im Bereich der Erythrozyten und oft auch der Thrombozyten und Leukozyten (Panmyelose) äußert. Infolge der gesteigerten Erythrozytenzahlen steigen der Hämatokrit und damit die Blutviskosität, was zu symptomatischen Mikrozirkulationsstörungen (Schwindel, Kopfschmerz oder Durchblutungsstörungen in Händen und Füßen) führen kann und das Risiko für thromboembolische Komplikationen erhöht. Atypische Thrombosen sind ein häufiges erstes Symptom.

Durch die Myeloproliferation kommt es häufig zu einer im Verlauf der Erkrankung zunehmenden Splenomegalie, die Oberbauchschmerzen und rasches Sättigungsgefühl verursachen kann. Zytokine und immunologische Reaktionen verursachen außerdem oft

Symptome wie Müdigkeit, Nachtschweiß und Pruritus, der besonders nach warmen Bädern auftritt. Die Diagnose wird infolge einer gezielten Anamnese, körperlicher Untersuchung (inklusive Milz- und Lebergröße), Blutanalyse (Hämatokrit, Erythrozytenzahlen, Hämoglobin) inklusive der Molekulargenetik (JAK2-Mutationen) sowie einer Knochenmarkuntersuchung gestellt.

## Therapieziele

Die PV verläuft in zwei Phasen: Die erste – chronische – Phase ist durch eine Polyglobulie sowie gegebenenfalls eine Leukozytose und Thrombozytose gekennzeichnet und kann bis zu zwanzig Jahre andauern. In der zweiten Phase (Spätphase) kommt es bei bis zu einem Viertel der Patienten zu einer sekundären Myelofibrose (Post-PV-MF) mit progressiver Splenomegalie. Bei weiteren zehn Prozent geht die PV in eine AML oder in ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) über.

Trotz der Behandlungsmöglichkeiten ist die Überlebensdauer von Patienten mit PV signifikant eingeschränkt im Vergleich zur Normalbevölkerung.

### Die wichtigsten Therapieziele in der PV sind also

- das Verbessern krankheitsbedingter Symptome, Splenomegalie und Komplikationen,
- die Verhinderung des (Wieder-) Auftretens von Thrombosen,
- die Vermeidung oder Verzögerung der Progression zur MF oder AML und
- die Verlängerung des Überlebens.

Eine kurative Therapie der PV wäre nur durch eine allogene Stammzelltransplantation möglich. Da diese jedoch mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität einhergeht, wird sie nur in fortgeschrittenen Stadien der Post-PV-MF angedacht.

## Basistherapie-Maßnahmen

Bei Niedrigrisikopatienten (jünger als 60 Jahre und keine vorangegangenen thromboembolischen Ereignisse) steht die Thrombosevermeidung im Vordergrund: 40 bis 60 Prozent der PV-Pati-

enten würden unbehandelt während der ersten zehn Jahre nach der Diagnose der PV Blutgerinnsel entwickeln. Im Niedrig-risikosetting gilt es daher, mittels Aderläs-sen (Phlebotomien) den Hämatokrit ab-zusenken sowie die Hyperviskosität zu be-seitigen (siehe Therapiealgorithmus). Ziel ist dabei ein (geschlechtsunabhängiger) Hämatokrit-Sollwert von unter 45 Pro-zent. In einer randomisierten Studie wur-de gezeigt, dass bei diesem Wert das Risi-ko für Thrombosen und kardiovaskuläre Todesfälle signifikant geringer war als bei einer weniger strengen Einstellung des Hämatokrits auf einen Sollwert zwischen 45 und 50 Prozent (Marchioli R et al., NEJM 2013).

Zur Vermeidung von thromboembolischen Komplikationen und zur Verbesserung zen-traler und peripherer Mikrozirkulationsstö-rungen sollten außerdem alle PV-Patienten ohne Gegenanzeigen mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (ASS) (100mg/Tag) be-handelt werden: in der ECLAP-Studie konnte ASS das Auftreten von kardiovasku-lären Ereignissen (Embolien, Herzinfarkt, Schlaganfall) im Vergleich zu alleinigen Aderlässen signifikant verringern (Landolfi R et al., NEJM 2004). Generell wird in diesem Setting eine strenge Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren empfohlen.

**Praxistipp.** Wiederholte Phlebotomien gehen oft mit Eisenman-gel einher. Dieser kann durch die Beeinflussung der Erythrozyten-nachbildung die therapeutische Funktion von Aderlässen weiter unterstützen und die Aderlasshäufigkeit somit verringern. Eine Eisenzufuhr hingegen kann die Erythropoese anregen und so zu einem erneuten Ansteigen des Hämatokrits führen. Eine Eisensub-stitution sollte daher nur bei massiven Beschwerden – und auch dann vorsichtig – erfolgen.

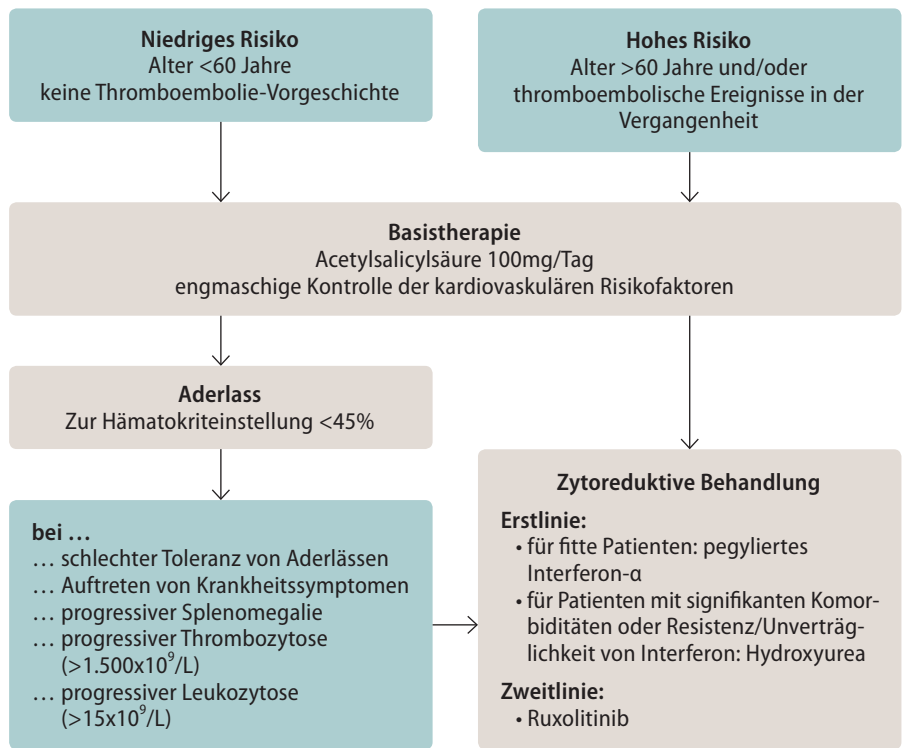
### Zytoreduktive Erstlinienbehandlung

Während im frühen Stadium oder bei milden Verlaufsformen der Erkrankung Aderlasstherapie und Thrombozytenaggregationshem-mung ausreichen, benötigen die meisten Patienten im längerfristigen Krankheitsverlauf eine zytoreduktive Therapie.

**Eine zytoreduktive Therapie ist jedenfalls indiziert, wenn Pati-enten ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplika-tionen aufweisen.** Gesicherte Risikofaktoren sind: höheres Le-bensalter (>60 Jahre) und Thromboembolien in der Vorgeschichte. Patienten sollten auch dann eine zytoreduktive Therapie erhal-ten, wenn sich Anzeichen des Fortschreitens der Myeloproliferati-on bemerkbar machen (etwa progressive Splenomegalie, Thrombozytenzahlen >1.500x10<sup>9</sup>/L, Leukozyten >15x10<sup>9</sup>/L). Außerdem sollte sie für Patienten in Betracht gezogen werden, die an schweren krankheitsassoziierten Symptomen leiden, Aderlässe nicht gut vertragen (etwa aufgrund eines schweren Eisenmangels),

## Empfohlener Therapiealgorithmus der PV

Quelle: Modifiziert nach Burgstaller S et al., WiKiWo 2018



eine hohe oder zunehmende Aderlassbedürftigkeit aufweisen, oder wenn trotz ASS Mikrozirkulationsstörungen fortbestehen (siehe Therapiealgorithmus).

Für die zytoreduktive Erstlinientherapie der PV stehen in Öster-reich zwei Substanzen zur Verfügung: Hydroxyurea sowie Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). Grundsätzlich gilt: fitte Patienten ohne Kontraindikation sollten IFN- $\alpha$  erhalten, Patienten mit schweren Komorbiditäten oder Kontraindikationen gegen IFN- $\alpha$  sollten HU in der Erstlinie erhalten.

### Hydroxyurea

Hydroxyurea (HU) ist ein oral eingenommener Antimetabolit, der die DNA-Synthese hemmt. HU ist ein effektives und in vielen Fällen nebenwirkungsarmes Präparat. In einer retrospektiven Stu-die wurde die Definition des kompletten Ansprechens auf HU vom European LeukemiaNet (ELN) festgelegt (Hämatokrit <45%, Aderlassfreiheit, Thrombozytenzahlen <400 x10<sup>9</sup>/L, Leu-kozytenzahlen <10x10<sup>9</sup>/L, normale Milzgröße, Fehlen krank-heitsassoziierter Symptome). Dieses wurde nach annähernd fünf Monaten HU-Behandlung in 24 Prozent der Patienten erreicht. Weitere 66 Prozent zeigten ein teilweises Ansprechen auf HU. In dieser Studie wurde aber auch gezeigt, dass etwa ein Viertel der Patienten, die mit HU behandelt werden, eine Resistenz oder In-toleranz gegenüber HU entwickeln (Alvarez-Larrán A et al., Blood 2012).

Unter den von HU verursachten Toxizitäten sind vor allem Haut-ulzera zu nennen, die über den Verlauf der Therapie nur schwer ab-heilen. Zudem ist ein leukämogenes Potenzial der Substanz nicht sicher auszuschließen.

>>



## Rezenter Literaturtipp

Im Juli 2018 sind die „**Austrian recommendations for the management of polycythemia vera**“ in der Wiener klinischen Wochenschrift bereits als e-Publikation erschienen und mittlerweile gedruckt (*Wien Klin Wochenschr* 2018; 130(17–18): 535–42).

Die Empfehlungen wurden von einem Expertenteam aus ganz Österreich erarbeitet und stellen auch die Basis dieses Fortbildungsmoduls dar (Sonja Burgstaller, Veronika Buxhofer-Ausch, Thamer Sliwa, Christine Beham-Schmid, Günther Gastl, Klaus Geissler, Thomas Melchardt, Maria Krauth, Peter Krippel, Andreas Petzer, Holger Rumpold, Albert Wölfler und Heinz Gisslinger).

<http://bit.ly/polycythaemia-vera>

<https://doi.org/10.1007/s00508-018-1359-3>

## (Ropeg-)Interferon-alpha

Interferon- $\alpha$  ist ein subkutan zu applizierendes Zytokin, das schon seit Jahrzehnten in der Behandlung von MPNs eingesetzt wird. Seine therapeutische Wirkung beruht auf einer Reihe von biologischen und molekularen Aktivitäten auf Tumor- und Immunzellen. IFN- $\alpha$  hemmt beispielsweise direkt die Proliferation von hämatopoetischen Stammzellen und Fibroblastenprogenitorzellen im Knochenmark. Die Besonderheit von IFN- $\alpha$  ist, dass es bei einem Teil der Patienten zu molekularen Remissionen kommt: In einer Studie an 40 Patienten mit pegyliertem IFN- $\alpha$  wurde in einem Beobachtungszeitraum von 30 Monaten bei 24,1 Prozent eine komplette molekulare Remission beobachtet (*Kiladjian JJ et al., Blood* 2008). Üblicherweise wird IFN- $\alpha$  in Erstlinie daher vor allem an Patienten verabreicht, in denen aufgrund der biologischen Fitness von einer langen Lebenserwartung auszugehen ist (die frühere Altersgrenze von zirka 70 Jahren spielt nur mehr eine untergeordnete Rolle) und ein krankheitsmodifizierender Effekt besonders wichtig wäre. Ein weiterer Vorteil von IFN- $\alpha$  ist, dass – im Gegensatz zu HU – das Auftreten von Zweitmalignomen auch bei Langzeittherapien nicht begünstigt wird.

Aber auch unter IFN- $\alpha$  kann es zu gravierenden Toxizitäten kommen: Bei 25 Prozent der Patienten muss IFN- $\alpha$  aus diesem Grund abgebrochen werden (*Kiladjian JJ et al., Leukemia* 2008). Am häufigsten sind grippeähnliche Symptome die bei bis zu 90 Prozent der Patienten kurz nach der Interferon-Injektion auftreten. Auch Autoimmunphänomene und schwerwiegende psychologische und neurologische Toxizitäten (wie Depressionen und Asthenie) können auftreten. Vor dem Verschreiben von IFN- $\alpha$  sollte daher ein Screening auf Autoimmunerkrankungen und psychiatrische/neurologische Auffälligkeiten durchgeführt werden.

Seit einem Jahr steht auch eine stabilere Form des pegylierten IFN- $\alpha$ , Ropeginterferon alpha-2b, zur Verfügung, das nur alle zwei bis vier Wochen verabreicht werden muss. In der Phase-III-Studie PROUD-PV (NCT01949805) wurde die Nicht-Unterlegenheit, in einer weiteren Studie die Überlegenheit von Ropeg-IFN- $\alpha$  gegenüber HU gezeigt (*Gisslinger H et al., ASH* 2017, Abstract 320). Die Zulassung bei PV wird 2019 erwartet.

**Praxistipps.** Obwohl IFN- $\alpha$  schon seit Jahrzehnten bei MPN eingesetzt wird, ist es derzeit nicht für die Therapie der PV zugelassen. Gegebenenfalls ist daher eine vorherige Zusage der Krankenkasse mit Vorlage einer Begründung der Indikation für den individuellen Fall einzuholen.

IFN- $\alpha$  hat fallweise eine verzögerte Wirkung. Eine sinnvolle Strategie bei jüngeren Patienten mit hoher Symptomlast, die eine sofortig wirksame Behandlung benötigen, kann daher auch eine initiale HU-Therapie darstellen, auf die – nach Symptombfreiheit – eine Umstellung auf Interferon erfolgt.

Wenn unter der zytoreduktiven Therapie weiterhin Aderlässe zur Hämatokrit-Einstellung notwendig sind, dann muss man – sofern die Compliance bzw. richtige Anwendung der Therapie überprüft wurden – von einer Resistenz ausgehen und das Management überdenken (siehe Kasten darunter zu den Kriterien einer Resistenz/Intoleranz).

## Zweitlinienbehandlung nach Resistenz/Intoleranz von HU

Patienten, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber der Erstlinientherapie entwickeln, sind eine Risikopopulation. HU-resi-

## Aktualisierte ELN-Kriterien für die Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU

Eine Resistenz/Intoleranz auf Hydroxyurea (HU) liegt bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien vor:

1. Trotz HU persistierende mit der Polycythaemia vera assoziierte Thrombosen oder Blutungen
2. Unzumutbare Anzahl an Aderlässen, um den Hämatokrit <45% zu halten<sup>1</sup>
3. Fehlende Kontrolle der krankheitsassoziierten Symptome
4. Thrombozytenzahl >400x10<sup>9</sup>/L und/oder Leukozytenzahl >10x10<sup>9</sup>/L<sup>1</sup>
5. Bei massiven Splenomegalien (>10cm tastbare Milzlänge unter dem rechten Rippenbogen) keine Reduktion um >50%, oder keine Reduktion der mit der Splenomegalie assoziierten Symptome
6. Hämatologische Toxizitäten<sup>2</sup>
  - Absolute Neutrophilenzahl <1x10<sup>9</sup>/L oder
  - Thrombozytenzahl <100x10<sup>9</sup>/L oder
  - Hämoglobin <10g/dL
7. Nicht-hämatologische Toxizitäten, wie z.B.
  - Fieber
  - Manifestationen der Schleimhaut
  - Gastrointestinale Symptome
  - Pneumonitis
  - Beinulzera

1 nach mindestens 3 Monaten 2g/Tag Hydroxyurea oder der maximal tolerierten Dosis. 2 bei Anwendung der niedrigstmöglichen HU-Dosis, bei der ein komplettes oder partielles klinisch-hämatologisches Ansprechen beobachtet wird

Quelle: McMullin MF et al., *BJH* 2016

stente PV-Patienten haben ein erhöhtes Risiko der Transformation zur MF oder AML, sowie an ihrer Erkrankung zu sterben (*Alvarez-Larrán A et al., Blood 2012*). Eine effektive Zweitlinientherapie ist daher dringend notwendig. Laut aktuellen Behandlungsrichtlinien des Konsortiums aus European LeukemiaNet (ELN) und der Italian Society of Haematology (SIE) sind der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib sowie IFN- $\alpha$  als Zweitlinientherapie der Wahl nach Therapieversagen oder Unverträglichkeit gegenüber HU (*Barbui T et al., Leukemia 2018*).

In überarbeiteten österreichischen Guidelines, die rezent publiziert wurden, wird der Einsatz von Ruxolitinib zusätzlich bei Patienten, die resistent oder intolerant auf IFN- $\alpha$  (oder Ropeg-IFN- $\alpha$ ) sind, empfohlen und damit Patienten nach Versagen von IFN- $\alpha$  der Umweg über HU erspart (*Burgstaller S et al., Wien Klin Wochenschr 2018; 130(17–18): 535–42*).

**HU-Resistenz/-Intoleranz.** Eine vom ELN herausgegebene Leitlinie kann dabei helfen zu erkennen, ob eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU vorliegt (siehe Tabelle). Anzeichen für eine HU-Resistenz sind etwa Thrombosen oder Blutungen, die mit der PV in Zusammenhang stehen. Weiters könnte eine zunehmende Aderlassbedürftigkeit zur Hämatokritkontrolle sowie die mangelnde Kontrolle krankheitsassoziiierter Symptome und eine fortschreitende Splenomegalie auf eine Resistenz gegenüber HU hindeuten, genauso wie eine progressive Leukozytose oder Thrombozytose. Eine Intoleranz gegenüber HU macht sich oft durch einen Abfall der Neutrophilen- oder Thrombozytenzahl sowie durch einen Abfall des Hämoglobins  $<10\text{g/dL}$  bemerkbar (siehe Tabelle). Aber auch nicht hämatologische Toxizitäten wie Fieber, Entzündungen der Haut und Schleimhaut oder Magen-Darm-Beschwerden können Zeichen einer HU-Intoleranz sein (*McMullin MF et al., BJH 2016*).

### Ruxolitinib

Der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib wirkt der in der PV vorliegenden Hyperaktivierung des JAK/STAT-Signalweges und damit verbundenen Inflammation entgegen und erwies sich in Studien als besonders wirksam bei symptomatischen Patienten mit Splenomegalie bzw. bei Patienten im späteren Stadium der Erkrankung. Ruxolitinib wurde in den klinischen Phase-III-Studien (RESPONSE und RESPONSE-2) an Patienten mit PV – nach Therapieversagen von HU – getestet.

**Die Studie RESPONSE** verglich Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Standardtherapie (BAT) nach Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU bei Patienten mit Aderlassbedürftigkeit und manifester Splenomegalie (*Vannucchi AM et al., NEJM 2015*). Insgesamt wurden 110 Patienten im Ruxolitinib-Arm und 112 Patienten im BAT-Arm eingeschlossen. Der primäre Endpunkt, zusammengesetzt aus aderlassfreier Hämatokritkontrolle und Verringerung des Milzvolumens um mindestens 35 Prozent, wurde in der 32. Woche erreicht (20,9 vs. 0,9% unter BAT;  $p < 0,001$ ). Nach dieser Zeit wechselten 87,5 Prozent des BAT-Arms in die Ruxolitinib-Gruppe (Crossover). Insgesamt 60 Prozent der mit Ruxolitinib behandelten Patienten erreichten die aderlassfreie Hämatokritkontrolle, verglichen mit nur 19,6 Prozent unter BAT. Der sekundäre Endpunkt eines kompletten hämatologischen Ansprechens (CHR) – Hämatokrit  $<45$  Prozent, Plättchen  $<400 \times 10^9/\text{L}$ , Leu-

kozyten  $<10 \times 10^9/\text{L}$  – wurde unter Ruxolitinib in 23,6 vs. 8,9 Prozent unter BAT erreicht ( $p=0,003$ ). Auch Symptome wie Abgeschlagenheit, Nachtschweiß und Pruritus wurden durch Ruxolitinib gut beeinflusst: Unter Ruxolitinib wurde eine Reduktion des MPN-Gesamtsymptomscores (MPN-SAF TSS) um mindestens 50 Prozent (49% mit Ruxolitinib vs. 5% mit BAT) erreicht.

Die **Nebenwirkungen** von Ruxolitinib waren moderat. Die mit Ruxolitinib in der Myelofibrose häufig auftretenden schweren Anämien und Thrombozytopenien waren in der PV seltener (Anämie Grad 3/4 2%, Thrombozytopenie Grad 3/4 5%). Neutropenien waren in beiden Armen kein Problem. Infektionen traten in beiden Gruppen häufig auf (Ruxolitinib vs. BAT 41,8 vs. 36,9%), Herpeszoster-Infektionen wurden jedoch ausschließlich im Ruxolitinib-Arm beobachtet (6,4%). Fallweise (4 Patienten unter Ruxolitinib, 2 Patienten unter BAT) wurde weißer Hautkrebs unter der Therapie manifest. Der Großteil dieser Patienten hatte jedoch bereits eine entsprechende eigene oder familiäre Vorgeschichte.

**In der Phase-IIIb-Studie RESPONSE-2** wurde Ruxolitinib bei Patienten mit PV getestet, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufwiesen, aber keine tastbare Splenomegalie hatten (*Passamonti F et al., Lancet Oncol 2017*). 74 Patienten erhielten dabei Ruxolitinib, 75 BAT. Der primäre Studienendpunkt der aderlassfreien Hämatokritkontrolle wurde in Woche 28 erreicht (Ruxolitinib vs. BAT 62 vs. 19%,  $p < 0,0001$ ). Die CHR-Rate war vergleichbar mit jener von RESPONSE.

&gt;&gt;

### Take Home Messages

- Bei Patienten mit PV sollte der Hämatokrit zur Vermeidung von Thrombosen  $<45\%$  abgesenkt und niedrig dosiertes ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung verabreicht werden.
- Bei Niedrigrisikopatienten ( $<60$  Jahre, keine Thrombosevorgeschichte) sollte eine Hämatokritsenkung mittels Aderlässen sowie niedrig dosiertes ASS verordnet werden. Bei schlechter Toleranz der Aderlässe, schweren Symptomen oder Splenomegalie und im Falle einer Thrombozytose oder Leukozytose sollte jedoch eine Zytoreduktion geprüft werden.
- Bei Hochrisikopatienten ( $>60$  Jahre und/oder vorangegangene Thromboembolien) ist eine Zytoreduktion erforderlich.
- Das rechtzeitige Erkennen einer Resistenz oder Intoleranz sowie eine korrekte Zweitlinienbehandlung sind aufgrund des Patientenrisikos besonders wichtig.
- Die aktualisierten Leitlinien der ELN helfen bei der Feststellung einer HU-Resistenz oder -Intoleranz.
- Der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib ist in der Zweitlinie gut wirksam in Bezug auf Hämatokrit- und Symptomkontrolle und weist gleichzeitig ein akzeptables Nebenwirkungsprofil und gute Langzeitwirkung auf.
- Mögliche Nebenwirkungen von Ruxolitinib sind Anämien, Thrombozytopenien, und Herpeszoster-Infektionen. Im Langzeitverlauf sollte besonders auf Gewichtszunahmen geachtet werden.

**Zwei Langzeitauswertungen von RESPONSE** nach 80 und 208 Wochen bestätigten die langfristige Wirkung und Verträglichkeit von Ruxolitinib bei PV. Nach 80 Wochen waren noch 82,7 Prozent (Verstovsek S et al., *Haematologica* 2016), nach 208 Wochen noch 37 Prozent der ursprünglich auf Ruxolitinib randomisierten Patienten in Behandlung mit Ruxolitinib (Kiladjian JJ et al., *Blood*, 2017, *Suppl* 130: 322). 92 Prozent der Patienten mit primärem Ansprechen konnten dieses Therapieansprechen über 80 Wochen halten. In der 80-Wochen-Analyse wurde auch ein potenziell protektiver Effekt von Ruxolitinib gegen thromboembolische Ereignisse sichtbar (Ereignisse pro 100 Patientenjahre 1,8 mit Ruxolitinib vs. 4,1 in der Crossover-Gruppe vs. 8,2 bei Patienten mit BAT), der sich bis Woche 208 fortsetzte.

Auch in der RESPONSE-2-Studie konnte die Langzeitwirkung von Ruxolitinib nachgewiesen werden (Griesshammer M et al., *EHA* 2017, *Abstract* S784): in dem hier getesteten Patientenkollektiv standen nach 80 Wochen noch 93,2 Prozent der randomisierten Patienten unter Ruxolitinib-Behandlung. 78 Prozent der Patienten, in denen sich der Hämatokrit mit Ruxolitinib bis Woche 32 normalisiert hatte, konnten eine aderlassfreie Hämatokritkontrolle bis Woche 80 erhalten. Parallel dazu wurde eine Abnahme der JAK2-V617F Allel-Last bei Ruxolitinib-Patienten beobachtet: Bis zur Woche 80 fiel sie um 9,7 Prozent ab, während sie im BAT-Arm um 0,3 Prozent zunahm.

Das Langzeit-Sicherheitsprofil von Ruxolitinib war in beiden 80-Wochen-Auswertungen konsistent mit den frühen Daten und blieb über die gesamte Dauer relativ unverändert. Nach 208 Wochen hatten die häufigsten Nebenwirkungen im Vergleich mit den Daten nach 80 Wochen sogar eher abgenommen. Als gesichertes Langzeitphänomen sind allerdings Gewichtszunahmen zu nennen, die sowohl in beiden 80- als auch in der 208-Wochen-Auswertung vermehrt beobachtet wurden.

**Praxistipps.** In der PV sollte Ruxolitinib mit einer relativ geringen Dosis von 2x10mg/Tag begonnen werden und die Dosis, wenn erforderlich, langsam und stufenweise erhöht werden. Vor Verschreibung von Ruxolitinib sollten neben dem Blutbild die Nieren- und Leberparameter untersucht werden. Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sowie mit Thrombopenien oder Neutropenien sollten mit geringeren Startdosen behandelt werden (siehe Fachinformation). Aufgrund der vermehrten Infekthäufigkeit unter Ruxolitinib sollten eventuell vorliegende Infektionen (etwa Tuberkulose oder Herpes zoster) vor Behandlungsbeginn abgeklärt und Patienten instruiert werden, im Fall von Infektionsanzeichen wie Fieber einen Arzt aufzusuchen.

Hinsichtlich der Langzeit-Therapie sollte auf langfristige Nebenwirkungen wie Gewichtszunahmen und Hypercholesterinämie geachtet und entsprechend reagiert werden.

Fallweise wurde beobachtet, dass ein abruptes Absetzen von Ruxolitinib zu schweren systemisch-entzündlichen Zuständen (Ruxolitinib-withdrawal-Syndrom) führen kann. Daher gilt generell, falls ein Absetzen erforderlich ist, die Dosis stufenweise auszuschieben. <

*Literatur sofern nicht angegeben beim Verfasser*



**OÄ Dr. Veronika Buxhofer-Ausch**

Abteilung Interne I, Ordensklinikum Linz Elisabethinen, Linz

#### Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Abteilung Interne I: Hämatologie mit Stammzelltransplantation, Hämostaseologie und medizinische Onkologie, Ordensklinikum Linz Elisabethinen, Linz

#### Lecture Board

**Assoz.-Prof. PD Dr. Maria-Theresa Krauth**

Abteilung Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Wien

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Andreas Petzer**

Abteilungen Interne I, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern und Elisabethinen, Linz

## Zum Vertiefen

Wiederholung macht den Meister! Wiederholen bzw. überprüfen Sie das hier Gelernte an drei Fallgeschichten, die OÄ Dr. Sonja Heibl (vormals Burgstaller) von der Abteilung für Innere Medizin IV, Schwerpunkte Hämatologie, internistische Onkologie und Palliativmedizin, Nephrologie und Dialyse, Klinikum Wels-Grieskirchen, zusammengestellt hat. Sie finden die mit praxisrelevanten Fragen verbundenen Fälle auf medonline unter <https://medonline.at/pv>





# DFP-Literaturstudium in der krebs:hilfe!



**So machen Sie mit:** Entsprechend den Richtlinien der ÖÄK finden Sie im Anschluss an den Fortbildungsartikel Multiple-Choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als richtig beantwortet, wenn Sie von den vorgegebenen Antworten alle richtigen angekreuzt haben. Für eine positive Beantwortung ist notwendig, dass Sie vier der sechs Fragen richtig beantworten. Zwei DFP-Punkte werden bei positiver Beantwortung angerechnet.

**Fax & Post:** Schicken Sie diese Seite bitte per Fax (01/546 00-50634) oder Post: Redaktion krebs:hilfe!, Grünbergstr. 15, Stiege 1, 1120 Wien bzw. per E-Mail: dfp@medizin-medien.at.

**Einsendeschluss:** 18. März 2020 (für Fax, Post, E-Mail)

**Internet:** Dieser Artikel steht ab sofort auch online über den Link [www.medonline.at/kb0119](http://www.medonline.at/kb0119) sowie über die Plattform „DFP-online“ der österreichischen akademie der ärzte unter [www.meindfp.at](http://www.meindfp.at) zur Verfügung.

**Gültig bis:** Jänner 2022 (drei Jahre lang)

**Teilnahmebestätigung:** Ihre Teilnahmebestätigung ist auf [www.meindfp.at](http://www.meindfp.at) downloadbar, wenn Sie ein Fortbildungskonto haben und den Test online gemacht haben. So Sie per Post, Fax oder E-Mail mitgemacht haben, wird Ihnen die Bestätigung per E-Mail zugeschickt (zirka acht Wochen ab Einsendeschluss).

Die richtigen Lösungen werden nach Einsendeschluss auf Wunsch per E-Mail zugesandt. Zusendungen per Post können Sie unter Angaben Ihres Namens, des DFP-Themas und der jeweiligen Ausgabe bei dfp@medizin-medien.at anfordern.

**Datenschutzerklärung:** Mit Ihrer Teilnahme akzeptieren Sie unsere AGB und erklären sich damit einverstanden, dass die von Ihnen übermittelten personenbezogenen Daten für die Durchführung und Abwicklung verwendet und, wie in der Datenschutzerklärung ersichtlich, verarbeitet werden. Die AGB und Datenschutzerklärung der Medizin Medien Austria GmbH finden Sie auf [medonline.at](http://medonline.at)

DVR-NR.: 4007613

- Ich habe kein DFP-Fortbildungskonto.  
 Ich habe ein DFP-Fortbildungskonto.  
 Dann buchen wir Ihre DFP-Punkte automatisch!  
 Dazu brauchen wir nur Ihre ÖÄK-Arztnummer:



--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

- Ich möchte meine Teilnahmebestätigung per E-Mail.  
 Ich bestelle den kostenlosen medONLINE-Newsletter.

Meine E-Mail-Adresse \_\_\_\_\_

Name \_\_\_\_\_

Anschrift \_\_\_\_\_

PLZ/Ort \_\_\_\_\_ Telefon \_\_\_\_\_

- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin  
 Facharzt/Fachärztin für \_\_\_\_\_  
 Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom  
 Altersgruppe  <30  31-40  41-50  51-60  >60

Beurteilung der Fortbildungsarbeit:	sehr					gar nicht				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Beinhaltet die Arbeit für Sie neue Erkenntnisse?										
Ist der Inhalt für Ihre Praxisarbeit relevant?										

## Effektive Therapie der Polycythaemia vera, wenn die Erstlinie versagt

(Die Anzahl der richtigen Antworten ist in Klammer angegeben!)

1. Welcher Hämatokritwert wird laut österreichischen Therapierichtlinien bei PV- Patienten angestrebt? (1 Richtige)
  - a) <45 Prozent .....
  - b) 45 bis 50 Prozent. ....
  - c) <42 Prozent bei Frauen und <45 Prozent bei Männern .....
  - d) Der Hämatokrit ist weniger entscheidend als eine Leukozytenzahl von <math>15 \times 10^9/L</math> .....
  
2. Welche Therapieziele gibt es bei der PV? (3 Richtige)
  - a) Das Verbessern krankheitsbedingter Symptome. ....
  - b) Die Vermeidung oder Verzögerung der Progression zur CML .....
  - c) Die Verlängerung des Patientenüberlebens .....
  - d) Die Verhinderung des (Wieder-) Auftretens von Thrombosen .....
  
3. Bei der Planung einer Langzeittherapie von PV-Patienten sollte berücksichtigt werden, ... (2 Richtige)
  - a) ... dass Ruxolitinib bei manchen Patienten Depressionen verursachen kann .....
  - b) ... dass Interferon-alpha potenziell krankheitsmodifizierend wirkt .....
  - c) ... dass das Patientenalter (unter/über 60 Jahre) mehr als die biologische Fitness zählt .....
  - d) ... dass unter HU eine gewisse Leukämogenität nicht auszuschließen ist .....
  
4. Welche Substanzen stehen in Österreich zur zytoreduktiven Behandlung der PV in der Erstlinie zur Verfügung? (2 Richtige)
  - a) Roppeginterferon- $\alpha$  .....
  - b) Ruxolitinib. ....
  - c) Anagrelid. ....
  - d) Hydroxyurea. ....
  
5. Welche Symptome sprechen für eine Resistenz gegenüber Hydroxyurea? (3 Richtige)
  - a) Konstante oder ansteigende Allel-Last bei Patienten mit JAK2-V617F-Mutationen .....
  - b) Ein Hämatokrit >45 Prozent trotz Aderlasstherapie .....
  - c) Persistenz von Symptomen wie Müdigkeit, Nachtschweiß und Pruritus. ....
  - d) Persistenz der Splenomegalie .....
  
6. Ruxolitinib ... (2 Richtige)
  - a) ... wird als Erstlinientherapie in der PV empfohlen. ....
  - b) ... ist nur bei PV mit symptomatischer Splenomegalie indiziert. ...
  - c) ... ist wirksam gegen PV-assoziierte Symptome. ....
  - d) ... kann Herpes-zoster-Infektionen reaktivieren. ....

Anzahl der richtig beantworteten Fragen: \_\_\_\_\_

# Mit JAKAVI® können Sie die Therapieziele für Ihre Polycythaemia vera Patienten erreichen

## Wirksamkeit

- Hämatokritkontrolle <45% ohne Phlebotomien
- Weniger thromboembolische Ereignisse
- Reduktion der JAK2V617F Allel-Last

## Verträglichkeit

- Symptomreduktion
- Weniger Hauttoxizitäten unter JAKAVI® Therapie im Vergleich zu HU<sup>5</sup>



\* JAKAVI® vs. beste verfügbare Therapie in HU intoleranten/resistenten Patienten (1–4): 1. Vannucchi AM.2015.NEJM.372(5)\_426–35. | 2. Passamonti F.2017.Lancet Oncol.18(1)\_88–99. | 3. Vannucchi AM.2017.Ann Hematol.96(7)\_1113–1120. | 4. Griesshammer M.2017.Haematologica.102(s2).Abs S784. | 5. Stegelmann E.2017. Haematologica.102(s2).Abs E1335.

**Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels:** Jakavi 5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg Ruxolitinib (als Phosphat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 71,45 mg / 142,90 mg / 214,35 mg / 285,80 mg Lactose-Monohydrat. Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon (K30), Hyprolose (300 – 600 cP), Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Myelofibrose (MF): Jakavi ist angezeigt für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose. Polycythaemia vera (PV): Jakavi ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE18. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irland. **Abgabe:** NR, apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Version: 05/2018

Novartis Pharma GmbH | Stella-Klein-Löw-Weg 17 | 1020 Wien | www.novartis.at | +43 1 866 57-0 | Erststellungsdatum: 01/2019 | AT1901943767