

# Die MPN Therapie 2018 – Quid Novi?

Haifa Kathrin Al-Ali

Zu den Philadelphia-Chromosom negativen myeloproliferativen Erkrankungen gehören die Essentielle Thrombozythämie (ET), Polycythaemia Vera (PV) und Myelofibrose (MF). Basis der Störung ist eine Überaktivität des JAK-STAT-Signalwegs. Die JAK2 V617F Mutation ist bei ca. 95 % der Patienten mit PV und etwa 50 % der Patienten mit ET und MF nachweisbar. Weitere genetische Veränderungen wie Mutationen im Thrombopoietin-Rezeptor-Gen (MPL) oder Calreticulin-Gen (CALR) sind bei Patienten mit ET und MF zu finden.

## Therapie der ET und PV

Bei der ET und PV ist die Überlebensprognose günstig. Allerdings ist der Krankheitsverlauf durch ein deutlich gesteigertes Risiko für eventuell lebensbedrohliche arterielle und venöse thromboembolische Komplikationen gekennzeichnet. Ferner, liegen bei vielen Patienten Symptome wie Fatigue, Juckreiz und Zeichen einer Mikrozirkulationsstörung [im Bereich der Finger und Zehen (Erythromelalgie) oder des Gehirns (Seh- bzw. Sprachstörungen, Schwindel, Migräne)] vor.

**Haupttrisikofaktoren für Thrombosen sind ein höheres Lebensalter (> 60 Jahre) und eine bereits stattgehabte Thrombose. Eine erhöhte Thrombozytenzahl hingegen ist kein Risikofaktor für Thrombosen (Abbildung 1).**

Dahersind die Reduktion des Risikos von thromboembolischen Ereignissen und der Erhalt der Lebensqualität die obersten Therapieziele.

## A) Niedrigrisiko-Patienten

Neben eine effektive Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus) sind bei der PV eine Aderlasstherapie (Hämatokrit Zielwert gleichmäßig unter 45 % halten) und die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Acetylsalicylsäure (ASS) 100mg/Tag wichtige Bestandteile der Therapie. Der eintretende Eisenmangel sollte nicht substituiert werden.

Bei der ET konnte in einer retrospektiven Analyse für Niedrigrisiko-Patienten kein Vorteil für ASS gefunden werden. Mikrozirkulationsstörungen sind allerdings eine Indikation für ASS.

*Cave: bei einer Thrombozytenzahl > 1 Mio./ $\mu$ l besteht ein erhöhtes Blutungsrisikos bedingt durch ein häufig beobachteter Verlust hochmolekularer von-Willebrand-Faktor-Multimere! ASS erst dann verabreichen wenn die Thrombozyten durch eine Zyto-reduktion unter 600.000/ $\mu$ l abgesenkt worden sind.*

## B) Hochrisiko-Patienten

Bei Patienten mit einem hohen Thromboserisiko, aber auch bei Patienten mit einer schlechten Compliance unter

Aderlasstherapie und/oder einer progredienten Myeloproliferation (Splenomegalie, Leukozytose, Thrombozytose) und/or Symptome wie Mikrozirkulationsstörung trotz ASS sind die oben genannten Therapien nicht ausreichend und eine Zyto-reduktion zusätzlich indiziert. Die standard Erstlinientherapie ist Hydroxyurea (HU) 20–40 mg/kg/Tag.

Das unter HU nicht völlig ausgeschlossene Risiko einer sekundären Leukämie bzw. anderer Neoplasien (z. B. Hauttumoren) führt zur Diskussion ob die Gabe nichtleukämogener Substanzen wie Interferon-alpha bzw. pegyliertes Interferon bei jüngeren Patienten eine Alternative zu HU darstellen kann.

*Cave: Interferon ist für die Therapie der ET und PV nicht zugelassen. Ggf. ist eine vorherige Zusage der Krankenkasse einzuholen.*

Trotz HU erleidet heute fast jeder vierte Patient eine Thrombose. Gründe hierfür sind multifaktoriell [ein Hämatokrit über 45 % trotz HU (ist so der Fall bei jedem dritten Patienten mit PV), das Vorliegen einer HU-Resistenz oder HU-Unverträglichkeit]. In 2016 publizierte das European LeukemiaNet (ELN) modifizierte Kriterien zur Identifikation von Patienten mit HU-Resistenz bzw. Intoleranz (Abbildung 2). Diese Kriterien sind in der alltäglichen Arbeit sehr hilfreich.

Interferon-alpha bzw. pegyliertes Interferon (insbesondere bei jüngeren Patienten) kann eine Zweitlinienthera-



Abbildung 1



Abbildung 2

pie bei der PV und ET darstellen. Anagrelid kann bei durch andere zytoreduktive Therapien nicht einstellbarer hoher Thrombozytenzahl auch eingesetzt werden.

Mit der Beschreibung der JAK2-Mutation in 2005 wurde die Grundlage für eine zielgerichtete Therapie bei der PV mit dem JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib geschaffen. In der Zulassungsstudie (RESPONSE) konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit HU-Resistenz oder Unverträglichkeit Ruxolitinib in Hinblick auf die Kontrolle des Hämatokrits sowie der Krankheitsbedingensymptome wie der oft quälende Juckreiz und Fatigue den herkömmlichen Therapien überlegen war.

### Zusammenfassung

Aufgrund der Heterogenität der Krankheitsverläufe, sollte die Behandlung der ET und PV auf den individuellen Profil jedes einzelnen Patienten abgestimmt erfolgen und ein Kompromiss zwischen der Reduktion des Thromboserisikos und der Symptome einerseits und dem Auftreten medikamentös bedingter Nebenwirkungen andererseits darstellen.

### Therapie der MF

Bei der MF liegen im Krankheitsverlauf häufig Zeichen einer ineffektiven Hämatopoese mit Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie, Symptome (Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) sowie Beeinträchtigungen durch die Milzvergrößerung vor. Der klinische Verlauf ist heterogen mit einer mittleren Lebenserwartung von 3,5 bis 5,5 Jahre.

**Eine Prognoseabschätzung mittels Prognose-Scores [IPSS zum Zeitpunkt der Diagnose und DIPSS beim Verlauf (Abbildung 3)] ist sinnvoll zur Abschätzung der individuellen Prognose anhand von Risikofaktoren und dient als Hilfe für eine individuelle Therapieentscheidung.**

Die therapeutischen Möglichkeiten reichen von einer alleinigen Verlaufsbeobachtung (bei asymptomatischen Patienten im initialen Stadium) bis hin

# IQYMUNE®

IVIg-Infusionslösung (Normales Immunglobulin vom Menschen) zur intravenösen Anwendung 100 mg/ml



QbD ist ein wissenschaftsbasierter Ansatz für die Herstellung von Immunglobulinen. Das Verfahren wird von der FDA und der EMA seit 2011 empfohlen.

**Immunglobulin (10%),  
gebrauchsfertig**

### IQYMUNE® 100 mg/ml Infusionslösung.

▼ **Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.** **Wirkstoff:** Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg). **Zus.setz.:** 1 ml enthält 100 mg norm. Immunglobulin vom Menschen (Reinheitsgr. von mind. 95% IgG). Verteil. der IgG-Subklassen: IgG1 60–70%; IgG2 30–35%; IgG3 2%; IgG4 1–2%. Max. IgA-Gehalt 28 µg/ml. Sonst. Bestandteile: Glycin, Polysorbat 80, H<sub>2</sub>O für Injekt.zw. **Anw.:** Substitutionstherapie bei Erw. sowie Kdr. und Jugdl. (0–18 J.) bei: Primären Immungangelsyndromen (PID) mit beeinträchtigter Antikörperprod.; Hypogammaglobulinämie (HGGÄ) und rezidivierenden bakt. Infekt. b. Pat. mit chronischer lymphatischer Leukämie; bei d. prophylaktisch verabreichte Antibiotika nicht angeschlagen haben; HGGÄ und rezidivier. bakt. Infekt. b. Pat. mit in der Plateauphase befindl. multiplen Myelom, die nicht auf eine Immunisierung gegen Pneumokokken angesprochen haben; HGGÄ b. Pat. nach einer allogenen, hämatopoetischen Stammzellentransplant. (HSZT); kongenitales AIDS mit rezidivier. bakt. Infekt. Immunmodulation bei Erw. sowie Kdr. und Jugdl. (0–18 J.) bei: Prim. Immunthrombozytopenie (ITP) bei Pat. mit hohem Blutungsrisiko oder vor Operationen zur Korrektur der Thrombozytenzahl; Guillain-Barré-Syndr.; Kawasaki-Syndr. **Gegenanz.:** Überempf. gegen den Wirkstoff oder sonst. Bestand. des Produkts, insbes. b. Pat. mit Antikörpern gegen IgA. **Nebenw.:** Häufig: Neutropenie, Kopfschm., Hypertonie, Fieber, Schüttelfrost, Ermüd., Gelegentlich: Leuko-, Lympho-, Monozytopenie, Anaphylaktoide Reaktion, Asept. Meningitis, Schwindelgefühl, Vertigo, Periphere Gefäßerkrankung, Übelk., Erbr., Abdominalschmerz, Ausschlag, Schwitzen, Haut-, Rücken-, Knochenschmerzen, Arthralgie, Schmerz in einer Extremität, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Unwohlsein, Grippeäbnl. Erkrank., Kältegefühl, Schmerzen an der Katheterstelle, Periph. Ödem, Kreatininclearance vermind., Kreatinin im Blut u./o. Körpertemperatur erhöht, Infusionsbedingte Reak. **Warnh.:** Arzneimittel hergestellt aus dem menschlichen Plasma. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verkaufsabgr.:** Verschreibungspflichtig. **Inhaber der Zul.:** Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies, 3 Avenue des Tropiques, ZA de Courtaboeuf, 91940 Les Ulis, Frankreich.

**Stand:** 03/2017

Inhaber der Zulassung u. Vertrieb: LFB Biomedicaments – 3, avenue des Tropiques, 91958 Courtaboeuf Cedex, Frankreich.



www.lfb-pharma.de



Abbildung 3

zur allogenen Stammzelltransplantation, die die einzige kurative Therapieform darstellt. Ob diese Therapiemaßnahme angebracht ist, muss allerdings streng abgewogen werden (nicht unerhebliche Morbidität und einer transplantationsassoziierte Mortalität von 20–30%). Zielgruppe sind jüngere Patienten in körperlich guter Verfassung mit Intermediär-Risiko-2 und Hochrisiko im IPSS oder DIPSS Score.

Neu ist die gezielte orale Therapie mit den JAK-Inhibitoren unabhängig vom JAK2V617F Mutationsstatus. Mit Ruxolitinib ist erstmals ein oral wirksames Medikament zur Behandlung der krankheitsbedingten Splenomegalie und der Symptome bei Patienten mit MF zugelassen. Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib wurden in zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien, den COMFORT-Studien, belegt (evidenzbasiert). Der Behandlungserfolg im Sinne einer verbesserten Lebensqualität war häufig beeindruckend. Neben den günstigen Wirkungen lieferten die Langzeitbeobachtungen der COMFORT-Studien in post hoc Analysen erste Hinweise auf einen möglichen Überlebensvorteil unter dem JAK1/2-Inhibitor.

Obwohl Ruxolitinib allgemein gut verträglich ist, muss erwähnt werden, dass Nebenwirkungen auftreten können. Bedingt durch seinen Wirkmechanismus sind Anämien und Thrombozytopenien insbesondere in den ersten Monaten unter Ruxolitinib häufig. Eine regelmäßige Überwachung des Blutbildes und ggf. Dosisanpassungen sind für eine erfolgreiche und si-

chere Therapie unerlässlich. Auch auf virale und bakterielle Infektionen muss geachtet werden.

### Weitere Therapien bei MF

Zur Kontrolle einer Hyperproliferation (Thrombozytose, Leukozytose) kann HU eingesetzt werden.

Zur Behandlung einer therapiebedürftigen Anämie können, insbesondere bei Hämolysezeichen (niedriges Haptoglobin und evtl. positiver Coombs-Test) Kortikosteroide eingesetzt werden (0,5 mg/kg über 3 Wochen, dann Reduktion). Auch Erythropoetin (3x 10.000 I.E./Woche) bzw. pegyliertes Erythropoetin kann bei der MF-bedingten Anämie bei ca. der Hälfte der Patienten wirksam sein. Ein Serumerythropoetin-Spiegel <125 U/l ist Voraussetzung für ein Ansprechen.

*Cave: unter Erythropoietin kann die Splenomegalie zunehmen.*

Androgene (Nandrolon), Danazol wurden bei transfusionspflichtiger Anämie eingesetzt mit einem Ansprechen von ca. 50%. Die Wirksamkeit kann erst nach 2–3 Monaten beurteilt werden. In Phase-II-Studien hat sich Thalidomid (50 mg/d) als wirksam bei Patienten mit einer Anämie oder Thrombopenie erwiesen. Hauptnebenwirkung ist die periphere Neuropathie.

### Zusammenfassung

Bei der MF sollte die individuelle Therapie risiko- und altersadaptiert erfolgen. Der medizinische Fortschritt ist mit der Verfügbarkeit von Ruxolitinib noch lange nicht beendet. Andere JAK-Inhibitoren sowie verschiedene

Kombinationstherapien werden aktuell in Studien getestet mit dem Ziel die Behandlung dieser Erkrankungen weiter zu optimieren.

Literatur bei der Verfasserin

### Kontakt

**PD Dr. med.**

**Haifa Kathrin Al-Ali**

Krukenberg Krebszentrum  
Universitätsklinikum Halle (Saale)  
Ernst-Grube-Straße 40  
06120 Halle (Saale)  
Telefon: 0345 / 557 7712  
KKHalle@uk-halle.de