

JAK-Inhibition bei Polycythaemia vera

Wie kann das Thromboserisiko effektiv gesenkt werden?

Zusammenfassung zum Vortrag von Prof. Dr. med. Martin Grießhammer, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Palliativmedizin am Johannes Wesling Klinikum Minden, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum

Die Polycythaemia vera (PV) ist eine chronische Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch die Hyperproliferation der drei Zellreihen im Knochenmark. Es kommt insbesondere zu einer ausgeprägten Erythrozytose, aber auch zu einer Thrombozytose und Leukozytose [1]. Die Transformation in eine Myelofibrose oder eine akute myeloische Leukämie ist selten und erfolgt spät [2].

Die jährliche Inzidenz der PV wird in Deutschland analog zu Daten aus Schweden auf 2 bis 3 pro 100.000 Einwohner geschätzt [3]. Bei den meisten Patienten mit PV lässt sich eine Mutation im Gen der Januskinase 2 ($JAK2^{V617F}$ -Mutation) nachweisen [2].

Klinik

Die Patienten präsentieren sich aufgrund der vielfältigen Symptomen ihrer Erkrankung in unterschiedlichen Fachgebieten, zum Beispiel mit migräneartigen Beschwerden und Kopfschmerzen in der Neurologie, mit peripheren Durchblutungsstörungen in der Angiologie, aufgrund einer Splenomegalie in der Gastroenterologie oder mit starkem Juckreiz in der Hautarztpraxis.

Die PV geht mit einer hohen Symptomlast und teils lebensbedrohlichen Risiken einher. Bedingt durch die erhöhte rote Blutzellmasse, Leukozytose und Thrombozytose kann es zu Durchblutungsstörungen verschiedenster Art kommen, so auch zu schweren venösen und arteriellen Thrombosen, wie beispielsweise Lungenembolie, Apoplex und Myokardinfarkt. Hauptrisikofaktoren für Gefäßkomplikationen sind höheres Lebensalter und eine bereits stattgehabte Thrombose [2].

Therapieziele

Bei sonst günstiger Überlebensprognose ist die Therapie insbesondere auf die Prävention der thromboembolischen Komplikationen, aber auch auf die Reduktion belastender Symptome ausgerichtet. Therapieziele bei PV sind im Einzelnen

- die effektive Kontrolle der Hyperproliferation (Erythrozytose, Leukozytose, Thrombozytose),
- die Reduktion des Thromboserisikos,
- die Linderung belastender Symptome, die die Lebensqualität beeinträchtigen können,
- eine Balance zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit bei einer über mehrere Dekaden und relativ benigne verlaufenden Erkrankung,
- die Reduktion des Phlebotomiebedarfs.
- eine Prävention der Transformation oder Verminderung der Transformationsrate [4].

Die Festlegung der Therapieziele muss im Einzelfall die individuellen Risiken und Symptomkonstellationen berücksichtigen. Für die Hämatokritkontrolle gilt als Richtwert heute eine Senkung unter 45 % [2]. Die Einstellung des Hämatokrits (Hct) unter 45% senkt die Rate kardiovaskulärer Todesfälle bei Polycythaemia vera (PV) auf ein Viertel [5].

Risikoadaptierte Therapie

Das European Leukemia Network (ELN) empfiehlt in seiner Leitlinie zur PV bei niedrigem Risiko (Patienten < 60 Jahren, bisher keine Thrombose) eine Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) zur Thrombozytenaggregationshemmung und Aderlass zur Hämatokritkontrolle [6].

Zwei Drittel der Patienten mit PV haben allerdings ein hohes Risiko (Alter > 60 Jahre, bereits stattgehabte Thrombose). In diesen Fällen ist die Therapie mit ASS und Aderlass meist nicht ausreichend. Für die dann notwendige Zytoreduktion ist Hydroxyurea (HU) die Standardtherapie. Aufgrund der mit dieser Therapie verbundenen Toxizität ist eine klare Indikationsstellung erforderlich (Splenomegalie, zunehmende Leuko- und Thrombozytose, unkontrollierte Symptome, Unverträglichkeit gegen oder einen hohen Bedarf an Phlebotomien). Interferon alfa ist bislang in Europa und der Schweiz nicht in dieser Indikation zugelassen, Busulfan ist potenziell leukämogen und sollte daher mit Vorsicht angewendet werden [6].

Der Aderlass ist unabhängig von der Risikokonstellation eine Standardtherapie für alle Patienten. Phlebotomien können den Hämatokrit rasch senken. Allerdings sind vor dem nächsten Aderlass erneute Phasen mit hohen Hämatokritwerten > 45 % typisch. Es resultiert ein wellenförmiger Hämatokrit-Verlauf und ein erhöhtes Risiko durch die zeitweise über 45 % erhöhten Hämatokritwerte [7].

Zudem reduzieren Phlebotomien zwar die hohen Erythrozytenmassen, adressieren aber nicht die Thrombozyten- oder Leukozytenzahlen. Auch diese spielen aber eine Rolle für die Thrombogenese [8].

Die für myeloproliferative Neoplasien typische Symptome bessern sich durch die Aderlasstherapie auch bei Hämatokritwerten $< 45\%$ nicht [9]. Die Normalisierung der Blutwerte ist also nicht gleichbedeutend mit einer Verbesserung der Symptome. Zudem können Phlebotomien zu Eisenmangel und damit verbundenen Komplikationen führen [10-13].

Thromboserisiko trotz Aderlass

Die Effektivität der Therapie mit HU lässt häufig nach wenigen Jahren nach [8]. Häufig werden dann Phlebotomien eingesetzt, um wieder eine Hämatokritkontrolle zu erreichen. In einer spanischen Registerstudie lagen Patienten, die neben HU auch noch 3 und mehr Aderlässe pro Jahr erhielten, dennoch deutlich über dem Hämatokritgrenzwert von 45% [4]. Hämatologische Komplettremissionen waren zu jedem Untersuchungszeitpunkt deutlich seltener als bei Patienten, die zusätzlich zu HU bis zu 2 Aderlässe pro Jahr erhielten. Diese Unterschiede in der Hämatokritkontrolle machten sich im Verlauf in einer deutlich erhöhten Morbidität bemerkbar. Nach 3 Jahren resultierte das ungenügende hämatologische Ansprechen in der Patientengruppe mit HU und ≥ 3 Aderlässen pro Jahr in einer Thromboserate von $20,5\%$, bei weniger Aderlässen waren es nur $5,3\%$. Dabei waren arterielle thrombotische Ereignisse wie Schlaganfall und koronare Herzerkrankungen als auch venöse Thromboembolien wie beispielsweise tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie bei ≥ 3 Phlebotomien pro Jahr deutlich häufiger [14].

RESPONSE-Studien

Für Patienten, bei denen HU nicht ausreichend wirksam ist oder die HU nicht vertragen, ist in Deutschland der JAK-2-Inhibitor Ruxolitinib zugelassen [15]. Der Wirkstoff war in zwei Studien (RESPONSE und RESPONSE-II) einer besten verfügbaren Therapie (BAT) signifikant in verschiedenen Endpunkten überlegen [16-18].

In der RESPONSE-Studie mit Patienten mit PV und Splenomegalie zeigte Ruxolitinib eine überlegene Wirksamkeit gegenüber der besten verfügbaren Therapie hinsichtlich des kombinierten Endpunktes Kontrolle des Hämatokrit und Reduktion der Milzgröße nach 32 Wochen sowie der Reduktion von Thromboembolien und der Besserung von Symptomen und der Lebensqualität [16, 17].

An der RESPONSE-II-Studie wurden Patienten ohne Splenomegalie untersucht, die unter einer HU-Therapie hämatologisch nicht ausreichend ansprachen und zusätzlich Phlebotomien benötigten oder eine HU-Intoleranz aufwiesen. Zum Einsatz kamen im Kontrollarm der Studie folgende medikamentöse Optionen als BAT: HU (in maximal tolerable Dosis), Interferon (IFN)/peg-IFN, Anagrelid, Pipobroman,

Immunmodulatoren oder keine Medikation. Von den verfügbaren BAT-Optionen verwendeten die Prüfarzte am häufigsten Hydroxyurea (49,3 %), vor allem weil es in Deutschland keine zugelassene Alternative gibt. Alle Patienten erhielten zusätzlich niedrig dosiertes ASS [18].

Der primäre Endpunkt der RESPONSE-II-Studie war der Anteil der Patienten, der in Woche 28 eine Hämatokritkontrolle erreichte, definiert als keine Durchführung einer Phlebotomie zwischen Woche 8 und 28 und keine oder nur eine Phlebotomie zwischen Randomisierung und Woche 8. Der wichtigste sekundärer Endpunkt war die Rate der hämatologischen Komplettremission (CHR) in Woche 28, definiert als Hämatokritkontrolle ohne Phlebotomie, Thrombozytenzahl $\leq 400 \times 10^9/l$ und Leukozytenzahl $\leq 10 \times 10^9/l$. Auch von Patienten berichtete Endpunkte (engl. patient reported outcomes PRO), die Aufschluss über die Symptomkontrolle und Lebensqualität geben, wurden ausgewertet [18].

Mit 62,2 % erreichten signifikant mehr Patienten mit einer Ruxolitinib-Therapie in Woche 28 eine Hämatokrit-Kontrolle ohne Phlebotomie als die Patienten unter BAT (18,7 %). Die Überlegenheit von Ruxolitinib wurde sowohl in der Gruppe von Patienten mit HU-Resistenz als auch bei denjenigen mit HU-Intoleranz beobachtet. Dabei benötigten 81,1 % der mit Ruxolitinib behandelten Patienten keine zusätzlichen Phlebotomien, in der BAT-Gruppe war dieser Anteil mit 40,0 % deutlich geringer. Die Ruxolitinib-Therapie war zudem in der Lage, neben der Erythrozytose auch die Leukozytose und Thrombozytose besser zu kontrollieren. Das zeigte sich in einem signifikant größeren Anteil von Patienten im Ruxolitinib-Arm, die eine CHR erzielten (23 % gegenüber 5,3 % im BAT-Arm). Auch dieser Vorteil von Ruxolitinib gegenüber Bat war sowohl bei Patienten mit HU-Intoleranz als auch HU-Resistenz zu beobachten. Die Rate der thromboembolischen Ereignisse ist bislang relativ gering. Im Ruxolitinib-Arm wurde ein solches Ereignis dokumentiert, im BAT-Arm 3. Die Symptomlast nach dem MPN-SAF-Fragebogen war im Ruxolitinib-Arm bei vielen Patienten relevant verbessert und das bereits ab der Woche 4 [18].

Fazit

Das wichtigste Therapieziel bei Patienten mit PV ist die Reduktion des Risikos potenziell lebensbedrohlicher Thromboembolien. PV-Patienten, die mit HU behandelt werden und immer wieder Phlebotomien benötigen, weisen ein höheres Risiko für thromboembolische Komplikationen auf als Patienten, die nur mit HU behandelt werden. Die Studie RESPONSE-II hat belegt, dass Ruxolitinib bei Patienten mit PV, die gegenüber HU resistent oder intolerant sind, BAT auch dann überlegen ist, wenn keine Splenomegalie vorliegt [18]. Der JAK-2-Inhibitor ermöglicht nach den beiden RESPONSE-Studien eine gleichmäßige und anhaltende Kontrolle der Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten, senkt das Thromboembolie-Risiko und verringert die Symptomlast der Erkrankung deutlich gegenüber BAT [16-18].

Quellen

- 1 Reiter A, Harrison C. How We Identify and Manage Patients with Inadequately Controlled Polycythemia Vera. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016; 11(5): 356-367
- 2 Lengfelder E, Baerlocher GM, Gisslinger H et al. Onkopedia Leitlinie Polycythaemia vera Stand: März 2016. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@_@view/pdf/index.pdf?filename=polycythaemia-vera-pv.pdf (20.07.2017)].
- 3 Siegel FP, Petrides PE. Angeborene und erworbene Polyzythämien. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(4): 62-68.
- 4 Stein BL, Moliterno AR, Tiu RV. Polycythemia vera disease burden: contributing factors, impact on quality of life, and emerging treatment options. *Ann Hematol* 2014; 93(12): 1965-1976.
- 5 Marchioli R, Finazzi G, Specchia G et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013; 368 (1): 22-33.
- 6 Barbui T, Barosi G, Birgegard G et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011; 29(6): 761-770.
- 7 Harrison C. Webinar „Understanding Inadequately Controlled PV. Held November 2016.
- 8 Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood.* 2012; 119(6): 1363-1369.
- 9 Geyer HL, Scherber R, Kosiorek H et al. Symptomatic Profiles of Patients With Polycythemia Vera: Implications of Inadequately Controlled Disease. *J Clin Oncol.* 2016; 34(2): 151-159.
- 10 Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2012; 120 (2): 275-284.
- 11 Emanuel RM. *Haematologica* 2013;98(suppl 1):118-119.
- 12 Prchal JT, Prchal JF. Polycythemia vera. In: Kaushansky K, et al, eds. *Williams Hematology.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2010: chap 86.
- 13 Tobiasson M, et al. *Med Oncol.* 2010;27:105-107]
- 14 Alvarez-Larrán et al. Risk of thrombosis according to need of phlebotomies in patients with polycythemia vera treated with hydroxyurea. *Haematologica* 2017: 102(1): 103-109
- 15 Fachinformaton Jakavi®
- 16 Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Griesshammer M et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *N Engl J Med* 2015; 372 (5): 426-435.
- 17 Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica.* 2016; 101(7): 821-829.
- 18 Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-II): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol.* 2017;18(1): 88-99.