

08. Oktober 2018

Patientengerechte Behandlung der Polycythaemia vera im Fokus

Patienten mit Polycythaemia vera sind aufgrund der hohen Symptomlast bezüglich Lebensqualität und Alltagsaktivitäten häufig erheblich beeinträchtigt (1-4). Eine gute Symptomkontrolle ist eines der durch Patienten am wichtigsten bewerteten Therapieziele (3). Dies schlägt sich auch in der kürzlich aktualisierten Leitlinie nieder (1). Die Zweitlinientherapie mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib (Jakavi®) kann sowohl eine effektive Besserung hämatologischer Parameter als auch eine Reduktion der Symptomlast bewirken (5,6). Dies lässt sich auch durch Daten aus dem Praxisalltag bestätigen, die anlässlich der DGHO-Jahrestagung präsentiert wurden (7).

Die zu den Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) zählende Polycythaemia vera (PV) ist charakterisiert durch eine unkontrollierte Proliferation aller 3 hämatopoetischen Zellreihen (Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten) sowie eine hohe Symptomlast, wie Dr. Michaela Schwarz, Berlin, im Rahmen eines Symposiums zur Jahrestagung der DGHO erläuterte. Dementsprechend leiden die Patienten unter sehr vielfältigen, v.a. initial oft unspezifischen Symptomen – einige davon mit hohem Schweregrad (1,8).

Zu den häufigsten Beschwerden zählen Fatigue sowie brennender, aquagener Juckreiz. Weitere, mitunter stark belastende Symptome sind rasches Sättigungsgefühl, Konzentrationsstörungen, Inaktivität, Schlaflosigkeit, Nachtschweiß, Kopfschmerzen und Gewichtsverlust (1,2,8). Eine Umfrage zeigte, dass dadurch die Arbeits- und Leistungsfähigkeit von PV-Patienten stark eingeschränkt ist (2).

Die Bedeutung der Krankheitslast und subjektiver, Patienten-bezogener Parameter fanden in den letzten Jahren zunehmend Beachtung. Dies und die Fortschritte in der Behandlung mit innovativen Wirkstoffen wie Ruxolitinib haben auch im aktuellen DGHO-Leitlinien-Update von 2018 Eingang gefunden: So zählt die Kontrolle klinischer Symptome heute zu den Haupttherapiezielen – neben einer Reduktion des Thromboembolie-Risikos und der Vermeidung später Komplikationen (1). Da ein beträchtlicher Anteil der PV-Patienten bei Diagnosestellung jünger als 65 Jahre ist (4,9), kommt dem Erhalt der Rollenfunktion und der Lebensqualität besondere Bedeutung zu. Aufgrund des chronischen Verlaufes leben die Patienten zumeist viele Jahre oder sogar Jahrzehnte mit der Erkrankung.

Der Januskinasen (JAK)-Inhibitor Ruxolitinib (Jakavi®) ist seit März 2015 zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PV, die eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Hydroxycarbamid (Hydroxyurea) aufweisen (5). Daten der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie RESPONSE, in der Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie (BAT) verglichen wurde, zeigen eine dauerhafte und effektive Blutbild-Kontrolle und Reduktion der Symptomlast – darunter insbesondere sehr belastender Symptome wie Fatigue und Pruritus – bei insgesamt guter Verträglichkeit (1,5,6). Eine Analyse von 4-Jahres-Daten ergab eine effektive, anhaltende Wirksamkeit auch nach 208 Wochen (10).

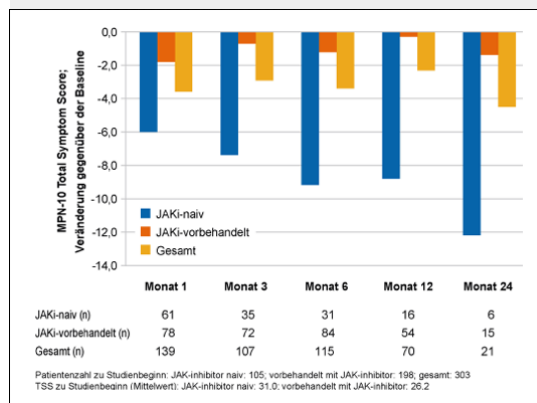
Real-World-Daten bestätigen Phase-III-Studienergebnisse

Die Ergebnisse der Phase-III-Studien werden durch Real-World-Daten aus dem Praxisalltag in Deutschland gestützt, die anlässlich der DGHO-Jahrestagung präsentiert wurden. Die noch laufende prospektive, nicht-interventionelle Phase-IV-Studie PaVe untersuchte bei 303 Patienten den Einfluss von Ruxolitinib auf die Reduktion der Symptomlast und Verbesserung der Lebensqualität anhand des Symptomfragebogens Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF) (8). Hierbei handelt es sich um ein validiertes

Instrument zur Selbsteinschätzung von Symptomschwere und Lebensqualität (7,8).

Den Ergebnissen einer Zwischenanalyse zufolge wurde Ruxolitinib gut vertragen. 85,8% der Patienten befanden sich bei Datenschnitt in Therapie. Zudem führte die Behandlung zu einer effektiven Reduktion der Symptomlast. Die Ausgangswerte des MPN10-Gesamtscores (TSS*) waren bei Ruxolitinib-naiven Patienten (n=105) höher als bei vorbehandelten Patienten (n=198). Nach Therapiebeginn sank der MPN-10-Wert bei Ruxolitinib-naiven Patienten kontinuierlich, während er bei vorbehandelten Patienten weiterhin stabil blieb (Abb. 1). Bei den Ruxolitinib-naiven Patienten nahmen unter Therapie insbesondere Fatigue, abdominelle Schmerzen, Juckreiz und Gewichtsverlust signifikant ab (jeweils $p < 0,05$ nach 12 Monaten). Dabei war bei Therapie-naiven Patienten ein besonders ausgeprägter Effekt hinsichtlich einer Reduktion der Symptomlast erkennbar (7).

Abb. 1: Phase-IV-Studie PaVe: MPN-10 TSS Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert (7)



Patienten-orientierte PV-Therapie gewinnt an Stellenwert

Landmark-Analysen und Ärzte-Umfragen offenbarten eine Diskrepanz zwischen Symptomwahrnehmung der PV-Patienten im Vergleich zur Symptomeinschätzung von Ärzten. Sie weisen darauf hin, dass Ärzte die Symptomlast und den Leidensdruck von Betroffenen häufig unterschätzen (2,3,11). Während in der Behandlung der PV früher die Senkung des Thromboembolie-Risikos als Haupttherapieziel galt, rücken heute Patienten-bezogene Aspekte zunehmend in den Vordergrund.

„Die Erfassung und Behandlung von Symptomen sollte in der klinischen Praxis ebenso relevant sein wie die Orientierung am Thrombosierisiko“, unterstrich Schwarz. „Kriterien einer Patienten-orientierten PV-Therapie sind daher nicht nur die Normalisierung von Laborparametern, sondern auch eine Reduktion der Symptomlast mit dem Ziel, die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität zu erhalten.“

* TSS: Total Symptom Score

Quelle: Novartis

Literatur:

(1) Lengfelder E, Baerlocher GM, Gisslinger H et al. DGHO-Leitlinie „Polycythaemia Vera (PV)“. Stand August 2018. Online verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@@view/pdf/index.pdf?filename=polycythaemia-vera-pv.pdf>. Letzter Zugriff am 14. September 2018.

(2) Mesa R, Miller CB, Thyne M et al. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey. *BMC Cancer* 2016;16:167.

(3) Harrison CN, Koschmieder S, Foltz L et al. The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey. *Ann Hematol* 2017;96(10):1653-1665.

(4) Yu J, Paranagama DC, Geyer HL et al. Role of symptom burden in disability leave among patients with Myeloproliferative Neoplasms

(MPNs): Findings from the Living with MPN Patient Survey. *Blood* 2017;130:1637.

(5) Fachinformation Jakavi® .

(6) Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Griesshammer M et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythaemia vera. *N Engl J Med* 2015;372(5):426-35.

(7) Griesshammer M, Schmidt B, Weide R et al. Interim results of the phase IV PaVe trial (CINC424BDE12), a prospective, non-interventional study – Symptoms and quality of life in polycythaemia vera patients receiving ruxolitinib therapy. DGHO Jahrestagung, Wien (Österreich), 28.9.-2.10.2018. Abstract P308.

(8) Scherber R, Dueck AC, Johansson P et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): International prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood* 2011;118:401-408.

(9) Yu J, Parasuraman S, Paranagama D et al. Impact of Myeloproliferative Neoplasms on Patients' Employment Status and Work Productivity in the United States: Results From the Living With MPN Patient Survey. American Society of Hematology Meeting, San Diego, California (USA) 3.-6. Dez. 2016, Abstract/Poster 4256.

(10) Kiladjan JJ et al. Results from the 208-Week (4-Year) Follow-up of RESPONSE Trial, a Phase 3 Study Comparing Ruxolitinib (Rux) with Best Available Therapy (BAT) for the Treatment of Polycythemia Vera (PV). Vortrag 322 präsentiert auf dem 59. Annual Meeting der ASH, Atlanta/USA, 9.-12.12.2017.

(11) Jentsch-Ullrich K, Eberhardt J, Zeremski V et al. Characteristics and treatment of polycythaemia vera patients in clinical practice: a multicenter chart review on 1476 individuals in Germany. *Cancer Res Clin Oncol* 2016;142:2041-2049.