

## Interdisziplinärer Behandlungsansatz rückt Bedürfnisse von Polycythaemia vera- und Myelofibrose-Patienten in den Mittelpunkt

**Polycythaemia vera (PV) und Myelofibrose (MF) sind klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle und gehören zu den chronischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) (6,7). In der Behandlung von Patienten mit MPN rücken neben objektiv messbaren Untersuchungsbefunden erkrankungsbedingte Belastungen und Bedürfnisse der Patienten in den Vordergrund. Gemeinsam mit der Hämatologie spielt die Psychoonkologie im Rahmen individualisierter Therapieansätze eine bedeutende Rolle. Auf einer Pressekonferenz im Nachgang zum EHA-Kongress 2018 diskutierten Experten beider Fachbereiche zu Entwicklungen und Herausforderungen in der MPN-Behandlung. Neue Studiendaten, die auf dem EHA vorgestellt wurden, weisen deutlich auf den Nutzen einer Therapie mit dem Januskinase (JAK)-Inhibitor Ruxolitinib (Jakavi®) bei PV- und MF-Patienten hin (1,2).**

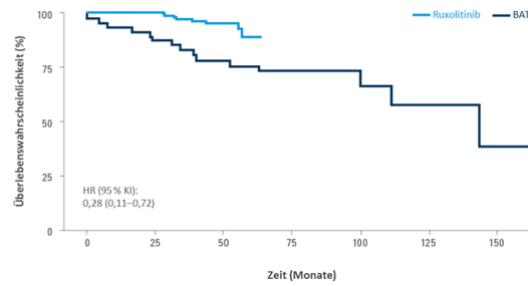
### **Ruxolitinib verringert Gesamtsterblichkeit und Thromboserate bei PV signifikant**

Ruxolitinib ist seit 2015 zugelassen zur Behandlung erwachsener PV-Patienten, die eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Hydroxycarbamid (Hydroxyurea, HU) aufweisen (8). Maßgebend für die Zulassung war die Phase-III-Studie RESPONSE, in der Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie (BAT) verglichen wurde. Nach der randomisiert-kontrollierten Studienphase wechselte ein hoher Anteil der Patienten im Rahmen eines Cross-over von der BAT auf Ruxolitinib (8, 9). Dies erschwerte eine Beurteilung langfristiger relevanter Endpunkte wie Gesamtüberleben (OS) oder Thromboserate, erläuterte Prof. Konstanze Döhner, Ulm. Nun liefert eine Propensity Score Matching-Analyse neue Erkenntnisse, die den Einsatz von Ruxolitinib bei PV-Patienten mit HU-Resistenz oder -Intoleranz weiter stützen.

Dazu wurden Daten mit Ruxolitinib behandelte Patienten aus der RESPONSE Studie (n=110) mit einer Kohorte ebenfalls HU-resistenter/-intoleranter PV-Patienten aus der spanischen GEMFIN (Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas)-Register-Datenbank (n = 191) verglichen, die unter Alltagsbedingungen BAT erhielten. Das Matching erfolgte nach Alter, Geschlecht, Thrombosen zum Zeitpunkt der HU-Resistenz/Intoleranz, Zytopenien bei niedrigster HU-Dosis sowie dem JAK2-Mutationstatus. Die Ergebnisse zeigten für die Ruxolitinib-Gruppe verglichen zur BAT-Kohorte ein signifikant verlängertes OS (jeweils n=89) um 72% (HR=0,28 [0,11-0,72]) (Abb. 1) sowie eine signifikant reduzierte Thromboserate (jeweils n=92; HR=0,21 [0,06-0,76]).<sup>1</sup>

Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Propensity Score Matching-Analyse zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie (BAT) unter Praxisbedingungen (Anzahl der Ereignisse für das Gesamtüberleben: Ruxolitinib n = 6, BAT n = 16; unterschiedliche Länge des Follow-up

zwischen beiden Gruppen) (1).



Die Daten sind deshalb so bedeutsam, da thromboembolische Ereignisse das Hauptrisiko für Todesfälle darstellt, bei einem sonst eher chronisch verlaufenden Blutkrebs mit fast normaler Lebenserwartung.

### MF-Patienten profitieren von frühzeitiger Ruxolitinib-Therapie

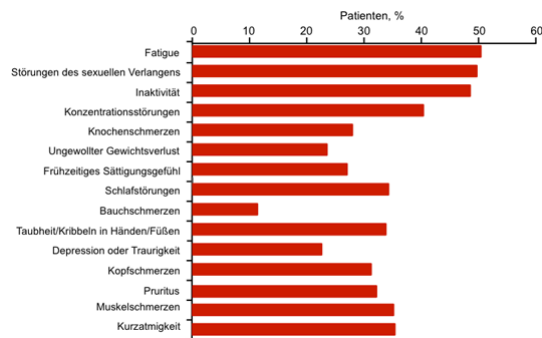
Neben der PV ist Ruxolitinib zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie und/oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer MF, Post-PV-MF oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-MF zugelassen (8). Die für die Zulassung relevanten Studiendaten wurden durch Ergebnisse der Phase-IIIb-Studie JUMP weiter bestätigt (10). Mit insgesamt 2.233 Patienten aus 26 Ländern handelt es sich um die bislang größte Studie im Bereich MF-Therapie mit Ruxolitinib. Eine zum EHA-Kongress vorgestellte Analyse identifizierte Prädiktoren für das Ansprechen auf Ruxolitinib. Folgende Faktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit, eine effektive Milzgrößenreduktion zu erreichen: keine Vortherapie, low/intermediär-I IPSS Risiko MF sowie eine effektive Ruxolitinib-Dosis von  $\geq 10$  mg zweimal täglich innerhalb der ersten 12 Wochen nach Therapiebeginn. „Die Ergebnisse sprechen für eine optimale Dosierung und einen frühen Beginn der Ruxolitinib-Therapie bei Myelofibrose“, resümierte Prof. Döhner.

### Hohe Krankheitslast bei MPN

Neben objektiv messbaren Endpunkten sollte zunehmend auf patientenindividuelle Symptome und Einschränkungen bei PV und MF in der Behandlung fokussiert werden, so Prof. Florian Heidel, Jena. PV und MF gehen mit einer Vielzahl belastender Symptome und erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität einher (3,4). Dies bestätigten die Ergebnisse des MPN Landmark Surveys – Patienten-Befragungen, die in den USA (n = 813) (3) und erstmals auch international in mehreren Ländern (n = 699)(4), darunter Deutschland, durchgeführt wurden.

Das häufigste und schwerste Symptom bei allen drei untersuchten MPN – PV, MF und ET (Essentielle Thrombozytopenie) – war Fatigue (3,4). Häufigkeit und Schweregrad weiterer Beschwerden unterschieden sich in Abhängigkeit von der Grunderkrankung. Sie umfassten Pruritus, Nachtschweiß, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, Schwindel oder abdominelle Beschwerden (Abb. 2) (3,4).

Abb. 2: Einfluss von myeloproliferativen Neoplasien auf Gesundheitszustand und Leistungsfähigkeit der Patienten: Ergebnisse der US-amerikanischen MPN Landmark Survey (3).



Das bedeutet für viele Betroffene erhebliche Einschränkungen im Arbeits- und Alltagsleben, verbunden mit einer deutlichen Minderung der Lebensqualität: So gaben in der internationalen Befragung 83% der MF- und 72% der PV-Patienten an, erkrankungsbedingte Symptome würden ihre Lebensqualität verschlechtern, rund 40% berichteten über allgemeine Einschränkungen ihrer Aktivitäten (4). Dies hatte auch ungünstige Auswirkungen auf die Arbeitsfähigkeit: 9% gaben freiwillig ihre Tätigkeit auf, 8% gingen in Frührente, 7% erhielten Unterhaltszuschüsse wegen Erwerbsunfähigkeit und 5% wechselten in eine schlechter bezahlte Tätigkeit (4).

Unter den Teilnehmern aus Deutschland (n = 149) gaben jeweils 39% an, dass sie in den vergangenen sieben Tagen in ihrer Arbeit bzw. ihren Aktivitäten beeinträchtigt waren (11). Negative Folgen für das Arbeitsleben zeigten sich auch in einer weiteren US-Umfrage (N = 904)(5): Unter den fest angestellten Patienten (n=592) hatte rund ein Viertel erkrankungsbedingte Arbeitsausfälle, darunter fast die Hälfte langfristig. Über 75% der MF-Patienten kehrten nach dem letzten Ausfall nicht mehr ins Berufsleben zurück (5). In der Befragung gab zudem ein beträchtlicher Teil der Patienten (40%) an, auf Betreuung/Pflege angewiesen zu sein (4). In den meisten Fällen handelte es sich bei den betreuenden Personen um Ehepartner (68%) oder Kinder (17%). Bei pflegebedürftigen Patienten betrug der durchschnittliche Zeitaufwand in den vorausgegangenen 7 Tagen 12,3 Stunden. Dies bedeute für betreuende Angehörige eine erhebliche Belastung, so Prof. Heidel.

### **Psychoonkologie kann bei Krankheitsbewältigung unterstützen**

Bei der Bewältigung der körperlichen und psychosozialen Belastungen leistet die Psychoonkologie einen bedeutenden Beitrag, wie Dr. Michael Köhler, Magdeburg, erläuterte. Sie umfasst die Erforschung von Wechselwirkungen zwischen psychosozialen Faktoren und Verlauf bzw. Behandlung einer Krebserkrankung mit dem Ziel, Patienten und Angehörigen zu helfen – sowohl in der akuten Phase als auch nach erfolgreicher Therapie. Ziel ist es, die Patienten zu befähigen, ihre Lebensqualität durch den offenen Umgang mit der Erkrankung und Strategien zur Krankheitsbewältigung zu verbessern. „Auch in der Psychoonkologie ist hier ein personalisierter Ansatz möglich“, betonte Dr. Köhler.

### **Interdisziplinäre Betrachtung bei MPN unerlässlich**

Nach Einschätzung von Dr. Köhler belasten drei Faktoren die MPN-Patienten. Im Vordergrund steht die Fatigue, welche sich im Alltag in einer Vielzahl von Lebenssituationen manifestiert. Weiter leiden viele Patienten unter Angst, dass ihre Erkrankung nicht geheilt bzw. kontrolliert werden kann. Nicht zuletzt spielen Alltagsprobleme eine Rolle – hier vor allem die Bewältigung beruflicher und sozialer Verpflichtungen.

Dr. Köhler zufolge ist es gerade für Patienten mit PV oder MF wichtig, die Symptome der Fatigue zu kennen. Denn diese entwickelt sich langsam, zunächst fast unmerklich. Deshalb wird sie oft lange nicht als Erkrankungsmanifestation erkannt, sondern die Betroffenen sehen sie als Alltagsbelastung an und versuchen, gegen eine vermeintliche depressive Verstimmung anzukämpfen – bis sie erkennen, dass dies nicht mehr geht. „Müdigkeit, Lustlosigkeit... Jeder kennt diese Tage, an denen man sich zu nichts aufrufen kann. Doch bei der PV und der MF setzt sich dieser Zustand als andauernde Erschöpfung fest und wird oft nicht als Symptom erkannt.“, so Dr. Köhler.

Umso wichtiger ist es, den behandelnden Hämatologen frühzeitig darüber zu informieren, um eine Diagnostik und geeignete Behandlungsmaßnahmen einleiten zu können. Hierzu zählen neben medikamentösen Ansätzen wie

dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib auch körperliches und/oder kognitives Training sowie die ambulante Psychotherapie, die nachweislich eine Verbesserung und Stabilisierung der Krankheitsbewältigung erreichen kann. „Wir denken, dass es nur durch die enge Zusammenarbeit der Bereiche Hämatologie und Psychoonkologie möglich ist, PV- und MF-Patienten die Aufmerksamkeit zu schenken, die sie verdienen“, so die drei Experten.

Novartis Pharma GmbH

Quelle: Novartis

#### Literatur:

- (1) Alvarez-Larran A, Verstovsek S, Pérez-Encinas M et al. Comparison of ruxolitinib and real-world best available therapy in terms of overall survival and thrombosis in patients with polycythemia vera who are resistant or intolerant to hydroxyurea. 23rd Congress EHA, Stockholm, Schweden, 14. - 17. Juni 2018; Abstract/Poster PF628.
- (2) Gupta V, Griesshammer M, Martino B et al. Predictors of response to ruxolitinib (RUX) in patients with myelofibrosis (MF) in the phase 3b expanded-access JUMP study. 23rd Congress EHA, Stockholm, Schweden, 14. - 17. Juni 2018; Abstract PF616.
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) Lengfelder E, Baerlocher GM, Gisslinger H et al. DGHO-Leitlinie „Polycythaemia Vera (PV)“. Stand März 2016. 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 4. Juli 2018.
- (7) Griesshammer M, Baerlocher G, Gisslinger H et al. Leitlinie Myelofibrose. Stand Juni 2014. Online verfügbar unter: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/primaere-myelofibrose-pmf>. Letzter Zugriff am 4. Juli 2018.
- (8) Fachinformation Jakavi<sup>®</sup>.
- (9) 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.
- (10) Passamonti F, Gupta V, Martino B et al. Comparing the safety and efficacy of Ruxolitinib in patients with DIPSS low/intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis in JUMP, a Phase 3b, expanded-access study. 22nd Congress EHA, Madrid, Spanien, 22. - 25. Juni 2017; Abstract/Poster E1333.
- (11) Landmark Health Survey, Real World Ltd., 2017.
- (12) Barosi G, Barbui B, Finazzi G et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythemia vera and primary myelofibrosis: Results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol* 2009; 148:948-963.
- (13) Marchioli R, Finazzi G, Ladolfi R et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005; 23(10):2224-2232.
- (14) Levine RL, Gilliland DG: ASH 50th anniversary review: Myeloproliferative disorders. *Blood* 2008; 112(6):2190-2198.
- (15) Abdel-Wahab OI, Levine RL Primary myelofibrosis: update on definition, pathogenesis, and treatment. *Annu Rev Med* 2009; 60:233-245
- (16) Mesa RA, Li CY, Ketterling RP et al Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single institution experience with 91 cases. *Blood* 2005; 105(3):973-977.
- (17) Orphanet Berichtsreihe. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. Online verfügbar unter: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen\\_seltener\\_Krankheiten\\_Alphabetische\\_Liste.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf). Letzter Zugriff: 4. Juli 2018.
- (18) Rohrbacher M, Berger U, Hochhaus A et al. Clinical trials underestimate the age of chronic myeloid leukemia (CML) patients. Incidence and median age of Ph/BCR-ABL-positive CML and other chronic myeloproliferative disorders in a representative area in

Germany. *Leukemia* 2009; 23(3):602-604.

(19) Kiladjian JJ et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. 20th Congress EHA Wien, Österreich, 2015.