

Fortgeschrittene Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose

Ruxolitinib als neuer Therapieansatz



Lukas S. Keller^a, Rahel Hüsler^a, Thomas Braschler^b, Andreas Gschwend^b, Markus Vogt^a

^a Medizinische Klinik, Zuger Kantonsspital, Zug

^b Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Zuger Kantonsspital, Zug

Fallbeschreibung

Eine 56-jährige Patientin stellt sich aufgrund von Allgemeinzustandsverschlechterung, massiver Beinödeme und starker Zunahme des Bauchumfangs notfallmässig vor. Die Krankengeschichte nimmt ihren Anfang im Jahre 1996. Damals wurde im Rahmen einer vertrauensärztlichen Untersuchung eine trilineäre Vermehrung der blutbildenden Zellen festgestellt. Bis auf einen unklaren Pruritus sowie sporadische Kopfschmerzen war die Patientin zu jener Zeit beschwerdefrei. Bei einem Hämoglobinwert von 173 g/l, stark supprimiertem Erythropoietinspiegel sowie ausgeprägtem spontanem Wachstum von roten Vorläuferzellen in den Stammzellkulturen des peripheren Blutes wurde die Diagnose einer Polycythaemia vera gestellt. Bereits damals konnte sonographisch eine deutliche Splenomegalie dokumentiert werden. Die Patientin lehnte bei allgemein kritischer Einstellung gegenüber der Schulmedizin weiterführende Diagnostik mit Knochenmarkuntersuchung und Therapie ab und begab sich stattdessen in eine homöopathische Behandlung. Im Laufe der Jahre entwickelten sich zusehends eine Anämie und eine abdominale Drucksymptomatik bei deutlich progredienter Splenomegalie. 2007 stellte sich die Patientin erneut in der Hausarztpraxis vor. Mittlerweile reichte die Milz palpatorisch bis an den Beckenkamm und der Hämoglobinwert lag bei 91 g/l. Diesmal willigte die Patientin in die Durchführung einer Knochenmarkuntersuchung ein. Dabei zeigte sich das histologische Bild einer Knochenmarkfibrose 3. Grades. Bei bekannter Polycythaemia vera, fortgeschrittener Knochenmarkfibrose, Splenomegalie, erhöhter LDH, deutlicher Anämie sowie leukoerythroblastärem Blutbild konnte den Diagnosekriterien der WHO folgend eine Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose diagnostiziert werden. Zeitgleich wurde ergänzend die Mutation V617F des JAK2-Gens nachgewiesen, was die Diagnose der myeloproliferativen Neoplasie stützt. Leider hat sich die Patientin im Anschluss erneut gegen eine schulmedizinische Behandlung entschieden.

Bei der aktuellen Hospitalisation im Januar 2013 präsentierte sich die Patientin in kachektischem Zustand mit deutlichen Beinödemem sowie weitgehender Immobilisierung aufgrund eines grotesk ausladenden Abdomens (Abb. 1 ). Des Weiteren bestanden Nachtschweiss und prolongierte Diarrhoe. Im Blutbild fanden sich eine ausgeprägte normochrome, normozytäre Anämie (Hb 70 g/l) sowie eine deutliche Leukozytose (Leukozyten 34,4 G/l) mit Ausschwemmung myeloischer Vorstufen und leukoerythroblastärem Bild. In der Computertomographie (Abb. 2 ) imponierten eine Splenomegalie mit kranio-

kaudaler Ausdehnung von 36 cm und einem Querdurchmesser von 28 cm mit multiplen peripheren Milzinfarkten. In der transthorakalen Doppler-Echokardiographie wurde ein systolischer pulmonal-arterieller Druck von 88 mm Hg gemessen (Referenzwert <20 mm Hg). Möglicherweise ist die pulmonale Drucksteigerung als Folge thromboembolischer Ereignisse im Rahmen der myeloproliferativen Neoplasie zu verstehen.

Aufgrund des mittlerweile starken Leidensdrucks erklärte sich die Patientin schliesslich mit einer schulmedizinischen Therapie einverstanden. Gemäss dem International Prognostic Scoring System (IPSS) fällt die Patientin in die Gruppe der High-risk-Patienten (Median Survival 2,25 Jahre). Das Alter, den reduzierten Allgemeinzustand sowie das fortgeschrittene Krankheitsstadium berücksichtigend, wurde eine Therapie mit dem neu für die Behandlung der Myelofibrose zugelassenen Ruxolitinib (Jakavi®) initiiert. Die Medikation wurde peroral in einer der Thrombozytenzahl adaptierten Standarddosierung von zweimal täglich 15 mg verabreicht. Bereits wenige Wochen nach Therapiebeginn konnte bei Regredienz der Verdauungsbeschwerden sowie des Nachtschweisses und Besserung des allgemeinen Wohlbefindens ein Therapieansprechen festgestellt werden, nach 15 Wochen zeigte sich computertomographisch ein Rückgang der kraniokaudalen Ausdehnung der Milz um 11%. In derselben Zeitperiode konnten als Ausdruck des Rückgangs der Milzgrösse und einer gewissen Regeneration des Knochenmarks ein Anstieg des Hämoglobins von 70 auf 91 g/l und ein Rückgang der anfänglich deutlich erhöhten Leukozytenzahl von 34,4 auf 21,7 G/l beobachtet werden. Bei der unter Therapie aufgetretenen leichten Thrombozytopenie (114 G/l, vor Therapiebeginn 213 G/l) handelt es sich am ehesten um eine typische Nebenwirkung von Ruxolitinib. Nach mehrmonatiger Arbeitsunfähigkeit konnte die Patientin ihre angestammte Beschäftigung als Sachbearbeiterin im Teilzeitpensum wieder aufnehmen.

Diskussion

Die Myelofibrose bildet gemeinsam mit der Polycythaemia vera und der essentiellen Thrombozythämie die Hauptgruppe der Philadelphia-negativen myeloproliferativen Neoplasien. Die Erkrankung kann entweder de novo (primäre Myelofibrose) oder transformierend aus einer anderen myeloproliferativen Neoplasie, insbesondere aus einer Polycythaemia vera oder seltener aus einer essentiellen Thrombozythämie, entstehen (sekundäre Myelofibrose). Sie wird charakterisiert durch ein leuko-

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

erythroblastisches Blutbild, eine Knochenmarkfibrose mit extramedullärer Hämatopoese und oftmals deutlicher Hepatosplenomegalie sowie Zytose und/oder Zytopenie [1]. Die jährliche Inzidenz der Myelofibrose liegt bei 0,5–1,5 Neuerkrankungen pro 100 000 Personen, sie tritt am häufigsten in der siebten Lebensdekade auf und betrifft Männer und Frauen gleichermassen [2]. Die Therapieoptionen sind limitiert, einzige potentiell kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation. Insbesondere bei älteren Patienten ist die Stammzelltransplantation jedoch aufgrund der hohen

therapieassoziierten Morbidität und Mortalität nur eingeschränkt anwendbar.

Im Jahre 2005 wurde von verschiedenen unabhängigen Gruppen eine erworbene Punktmutation im Janus-Kinase-2-Gen (JAK2-V617F-Mutation) als molekulare Anomalie bei myeloproliferativen Neoplasien beschrieben. Dabei ist an der Aminosäureposition 617 Valin durch Phenylalanin ersetzt, was zu einer Dysregulation der Kinaseaktivität führt. Diese Mutation wurde bei über 90% der Patienten mit Polycythaemia vera und bei 50–60% der Patienten mit essentieller Thrombozythämie



Abbildung 1

Klinisches Erscheinungsbild vor Therapiebeginn mit sichtbarem Umgehungsreislauf.

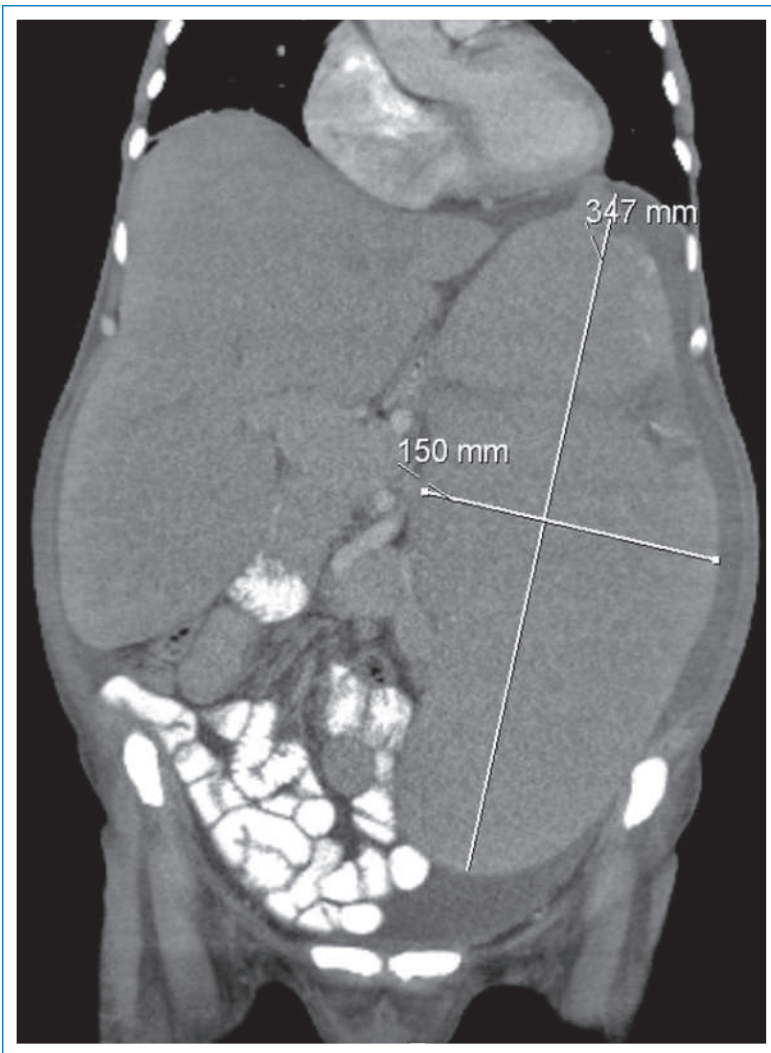


Abbildung 2
CT-Abdomen vor Therapiebeginn: ausgeprägte Hepatosplenomegalie mit multiplen peripheren Milzinfarkten.

oder Myelofibrose beschrieben [3]. Bemerkenswerterweise ist eine Dysregulation des JAK-Signalwegs jedoch bei allen Patienten mit einer myeloproliferativen Neoplasie zu beobachten, unabhängig vom jeweiligen JAK2-Mutationsstatus [4].

Verschiedene JAK-1- und -2-Inhibitoren wurden in Phase-1- und -2-Studien getestet. Mit Ruxolitinib gelang die Entwicklung eines potenten, oral verfügbaren JAK-1- und -2-Inhibitors, welcher Ende 2012 von Swissmedic zur Therapie der Splenomegalie oder krankheitsassoziierter Symptome bei Patienten mit Myelofibrose intermediären oder hohen Risikos zugelassen wurde. In vitro führte die Behandlung JAK2-V617F-positiver Zellen mit Ruxolitinib zu einer dramatischen Inhibition der JAK2 V617F, verbunden mit einer reduzierten zellulären Proliferation und der Induktion von Apoptose [5]. 2013 publizierten Cervantes et al. den 3-Jahres-Follow-up der COMFORT-II-Studie. Dabei wurde bei Patienten

mit Myelofibrose primärer oder sekundärer Genese in fortgeschrittenem Stadium Ruxolitinib (zweimal täglich 15–20 mg per os) mit der besten verfügbaren Therapie verglichen, wobei nebst dem vollständigen Therapieverzicht beliebige Mono- oder Kombinationstherapien zugelassen wurden. In der mit Ruxolitinib behandelten Gruppe zeigten 97% der Patienten einen Rückgang der Milzgrösse, 51% erreichten die protokolldefinierte Grössenreduktion von $\geq 35\%$. Letzteres wurde in der Kontrollgruppe nur von einem Patienten (1,4%) erreicht. Weiter konnte in der Ruxolitinib-Gruppe mit einer Reduktion des Sterberisikos um 52% im Vergleich zur Kontrollgruppe ein Überlebensvorteil aufgezeigt werden. Die Autoren erklären diesen Vorteil unter Therapie mit Ruxolitinib einerseits durch eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheits- und Ernährungszustandes, andererseits durch eine Reduktion der zirkulierenden inflammatorischen Zytokine. Nur vereinzelt mussten Patienten die Therapie mit Ruxolitinib aufgrund von Nebenwirkungen, insbesondere Anämie und Thrombozytopenie, abbrechen [4].

Die Entwicklung des Janus-Kinase-Inhibitors Ruxolitinib etablierte eine weitere Therapieoption in der Behandlung der Myelofibrose. Auch wenn es sich dabei um keinen kurativen Therapieansatz handelt, vermochte die Therapie mit Ruxolitinib den Krankheitsverlauf im beschriebenen Fallbericht positiv zu beeinflussen und das Gesamtüberleben in der oben erwähnten Studienpopulation zu verlängern.

Danksagung

Wir bedanken uns bei den Kollegen der Radiologie des Zuger Kantonsospitals für die Bereitstellung der CT-Bilder sowie bei den niedergelassenen Kollegen Dr. Pfortmüller und Dr. Iten, welche uns freundlicherweise die Befunde und Aufzeichnungen der vergangenen Jahre zur Verfügung gestellt haben. Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Axel Rüfer, Leitender Arzt Hämatologie, Luzerner Kantonsspital, für die kritische Durchsicht der Arbeit.

Korrespondenz:

Dr. med. Lukas S. Keller
Zuger Kantonsspital
Landhausstrasse 11
CH-6340 Baar
[lukas.keller\[at\]zjgks.ch](mailto:lukas.keller[at]zjgks.ch)

Literatur

- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the international Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895–901.
- Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med*. 2000;342:1255–65.
- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365(9464):1054–61.
- Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013;122(25):4047–53.
- Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J, Verstovsek S. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(2):127–40.