

## Polycythaemia vera

### Interferontherapie ermöglicht längeres ereignisfreies Überleben

**Die europäische Marktzulassung für Ropeginterferon alfa-2b vor fünf Jahren war Anlass, die therapeutischen Optionen für Patienten mit Polycythaemia vera Revue passieren zu lassen. Experten erläuterten an einer Pressekonferenz, wie diese Erweiterung des therapeutischen Arsenal die Chancen der betroffenen Patienten längerfristig verbessert hat.**

Bei der klonalen myeloproliferativen Neoplasie handelt es sich um eine seltene Bluterkrankung, bei der es insbesondere zu einer Vermehrung der Erythrozyten kommt. Für die Morbidität und Mortalität der Polycythaemia vera (PV) ausschlaggebend sind ohne Behandlung jedoch die im Vergleich zu Gesunden deutlich häufigeren Thrombosen. Prof. Dr. Martin Griesshammer, Minden (D), beschäftigt sich seit mehr als 35 Jahren mit der chronischen Erkrankung. Er weiss um das therapeutische Potenzial, das die Einführung von Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®) mit sich brachte – es hat die Behandlungslandschaft massgeblich verändert. Anders als bis dahin kann nicht nur ein vollständiges hämatologisches Ansprechen erzielt werden, auch eine Modifikation des Krankheitsverlaufs ist damit möglich. Und da die Erstdiagnose heute aufgrund immer besserer Diagnostik 20 bis 30 Jahre früher gestellt werden kann, sind solche Therapieoptionen umso wichtiger geworden, so der Experte.

#### Senkung des Ereignisrisikos abhängig von Allellast und molekularem Ansprechen

Bei fast allen PV-Patienten liegt eine Mutation im JAK2-Tyrosinkinase-Gen vor. Heute weiss man, dass eine höhere JAK2-V617F-Allellast mit einem erhöhten Risiko für das Fortschreiten der Myelofibrose und einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert ist (1–3). Mit einer Senkung dieser Allellast durch Ropeginterferon alfa-2b kann das Risiko für Ereignisse reduziert werden (4). Darunter erreichen Patienten zudem häufiger ein molekulares Ansprechen gemäss den Kriterien des European LeukemiaNet (ELN) als unter den Kontrolltherapien (Hydroxyurea oder beste verfügbare

Therapie). Und: Das Ereignisrisiko nimmt umso stärker ab, je tiefer die Allellast gesenkt werden kann und je länger das molekulare Ansprechen anhält (5). Eine molekulare Remission war mit einem verlängerten ereignisfreien Überleben verbunden, so Griesshammer.

Dieses Wissen hat sich unter anderem im Behandlungsalgorithmus der deutschen Leitlinien für die Polycythaemia vera niedergeschlagen; Ropeginterferon alfa-2b wird darin als bevorzugte Option in der ersten Linie der zytoreduktiven Therapie empfohlen (6). Da die Verringerung der Allellast prognostische Bedeutung habe, werde heute bei allen Risikogruppen abgeklärt, ob eine Interferontherapie infrage komme, berichtete der Experte. Wichtig sei eine langsame Aufdosierung, um Unverträglichkeiten möglichst zu vermeiden.

#### Argumente für einen frühen Behandlungsbeginn

Im Anschluss zeigte PD Dr. Veronika Buxhofer-Ausch, Linz (A), die Rationale für einen frühen Therapiebeginn mit Ropeginterferon alfa-2b. Die Lebensqualität der Niedrigrisikopatienten kann durch Symptome bereits erheblich beeinträchtigt sein, erinnerte die Expertin, sie bedürfen ebenfalls einer lebenslangen Therapie und tragen ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse. Nur bei 20–30% der Patienten kann der Hämatokrit mit Phlebotomien kontrolliert werden, ihr Risiko für eine Krankheitstransformation (Myelofibrose, sekundäre Leukämie) ist erhöht und die Lebenserwartung verkürzt. Und unter einer Watch- and Wait-Strategie kann es zu einer beschleunigten Entwicklung von thromboembolischen Komplikationen, Bluthochdruck sowie einem kongestiven Herzversagen kommen (7).

In der Low-PV-Studie wurde der Einsatz von Ropeginterferon alfa-2b bei Niedrigrisikopatienten untersucht (8). Unter einer Fixdosis von 100 µg gelang es signifikant besser als mit Phlebotomien, den Hämatokrit zu kontrollieren (>90% über 5 Jahre) (8, 9). Die Lebensqualität der Behandelten verbesserte sich ebenfalls signifikant – obgleich es gemeinhin heisst, dass Interferon die Lebensqualität beeinträchtigt, wie die Referentin anmerkte. Und auch in dieser Gruppe konnte rasch ein eindrückliches molekulares Ansprechen erreicht werden, ebenso wie eine Reduktion der weissen Blutkörperchen, der Thrombozyten und der Milzgrösse (10).

In der PROUD-PV/CONTINUATION-PV-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Langzeitgabe von Ropeginterferon alpha-2b bei PV-Patienten untersucht, die eine zytoreduktive Behandlung benötigten. Nach sechs Jahren waren 85,7% der Patienten aus der Niedrigrisiko- und 75% aus der Hochrisikogruppe phlebotomiefrei ( $p = 0,3$ ) (11). Überdies erreichten die Niedrigrisikopatienten höhere hämatologische und molekulare Ansprechraten und ein schnelleres und tieferes molekulares Ansprechen. Alles in allem gibt es also auch für die Niedrigrisikopatienten im Vergleich zur alleinigen Phlebotomie mit Ropeginterferon alfa-2b signifikante Vorteile hinsichtlich des hämatologischen und molekularen Ansprechens, weniger unerwünschte Ereignisse (Thrombose, Fibrose, Leukämie) und eine bessere Lebensqualität, so das Fazit der Expertin.

Mü

Quelle: «5 Jahre BESREMI® – die Erfolgsstory von Ropeginterferon alfa-2b in der Behandlung der Polycythaemia Vera (PV)», Pressekonferenz von AOP anlässlich der DGHO-Tagung, 11. Oktober 2024, Basel.

## Referenzen:

1. Passamonti F et al.: Clinical relevance of JAK2 (V617F) mutant allele burden. *Haematologica*. 2009;94(1):7-10. doi:10.3324/haematol.2008.001271
2. Vannucchi AM et al.: Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia*. 2007;21(9):1952-1959. doi:10.1038/sj.leu.2404854
3. Carobbio A et al.: JAK2V617F allele burden and thrombosis: a direct comparison in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol*. 2009;37(9):1016-1021. doi:10.1016/j.exphem.2009.06.006
4. Gisslinger H et al.: Event-free survival in patients with polycythemia vera treated with ropeginterferon alfa-2b versus best available treatment. *Leukemia*. 2023;37(10):2129-2132. doi:10.1038/s41375-023-02008-6
5. Kiladjian JJ: JAK2V617F molecular response correlates with event-free survival in an early polycythemia vera population. *EHA Library*. 06/13/2024; 422323; S219.
6. Lengfelder E et al.: *Onkopedia Leitlinien Polycythaemia Vera (PV)*. September 2023
7. Bjørn ME et al.: Minimal residual disease or cure in MPNs? Rationales and perspectives on combination therapy with interferon-alpha2 and ruxolitinib. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(5):393-404. doi:10.1080/17474086.2017.1284583
8. Barbui T et al.: Ropeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(3):e175-e184. doi:10.1016/S2352-3026(20)30373-2
9. Barbui T et al.: Ropeginterferon phase 2 randomized study in low-risk polycythemia vera: 5-year drug survival and efficacy outcomes. *Ann Hematol*. 2024;103(2):437-442. doi:10.1007/s00277-023-05577-9
10. Barbui T et al.: ASH 2022
11. Kiladjian et al.: ASH 2022