

PRAXIS REPORT



Copyright Georg Thieme Verlag 2021

Zytopeniemanagement und Infektionsprophylaxe

bei der Therapie der akuten myeloischen Leukämie

abbvie

 Thieme

Praxis Report

Zytopeniemanagement und Infektionsprophylaxe bei der Therapie der akuten myeloischen Leukämie
September 2021
ISSN 1611-7891

Dieser Praxis Report ist der Zeitschrift TumorDiagnostik & Therapie beigelegt. Diese Ausgabe des Praxis Report entstand mit freundlicher Unterstützung der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden.

Diese Publikation erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeberschaft der TumorDiagnostik & Therapie.

Herausgeber

Prof. Lars Bullinger
Medizinische Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
lars.bullinger@charite.de

Prof. Walter Fiedler
II. Med. Klinik und Poliklinik
Zentrum für Onkologie
UKE Uniklinikum Hamb.-Eppendorf
Martinistr. 52
20251 Hamburg
fiedler@uke.de

Prof. Christina Theresa Rieger
Hämatologie Onkologie Germering
Landsberger Str. 27
82110 Germering
christina.rieger@med.uni-muenchen.de

Prof. Christoph Schliemann
Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik A, Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster
christoph.schliemann@ukmuenster.de

Für den Verlag

Joachim Ortleb
E-Mail: joachim.ortleb@thieme.de

Redaktionelle Mitarbeit

Andrea Warpakowski, Itzstedt
E-Mail: awamail@t-online.de

Vertrieb

Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Satz

Fotosatz Buck, Kumhausen
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

Titelbild

© peterschreiber.media – stock.adobe.com

Verlag

© 2021. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel. 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98
www.thieme.de

Druck

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG,
Augsburger Str. 722, 70329 Stuttgart

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Thieme unterstützt einen Sprachgebrauch, der darauf zielt, die Gleichstellung aller Geschlechter widerzuspiegeln. Aus Gründen der Lesbarkeit kann es Vorkommen, dass nur das generische Maskulinum verwendet wird, damit sind aber alle Geschlechter gleichermaßen gemeint.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

PRAXIS REPORT

- 2 Impressum
- 3 Editorial
- 4 **Zytopenie-Management akute myeloische Leukämie**
- 11 Literatur



Prof. Lars Bullinger,
Berlin



Prof. Walter Fiedler,
Hamburg



Prof. Christina Rieger,
München



Prof. Christoph
Schliemann, Münster

Editorial

Vor Zulassung des oralen BCL-2-Inhibitors Venetoclax (Venclyxto®) für die akute myeloische Leukämie (AML)-Therapie im Mai 2021 standen für Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet waren, bisher nur begrenzte palliative, nicht-intensive Therapieoptionen mit nicht zufriedenstellender klinischer Effektivität zur Verfügung [1]. Mit der Verfügbarkeit von Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA, hypermethylating agent) zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, gelang ein Durchbruch für diese Patientengruppe [2]. Die neue Venetoclax-Kombinationstherapie mit Azacitidin erzielt ein längeres Gesamtüberleben und ein schnelleres, tieferes und länger anhaltendes Therapieansprechen als eine Azacitidin-Monotherapie [3]. Die im Januar 2021 aktualisierte Onkopedia-Leitlinie empfiehlt die Kombination Venetoclax plus Azacitidin als erste Priorität für die Erstlinientherapie unfitter AML-Patienten ohne intensive Therapiemöglichkeit [1].

Das Management der AML- und Therapie-assoziierten Zytopenien ist ein kritischer Erfolgsfaktor der Venetoclax-Therapie. Die Kombinationstherapie Venetoclax plus Azacitidin zeigt eine stärker ausgeprägte Myelosuppression als Azacitidin allein und erfordert ein engmaschiges Monitoring, zeitnahe Dosisanpassungen in Abhängigkeit vom Remissionsstatus und Blutbild sowie einen risikoadaptierten Einsatz der antiinfektiven Prophylaxe [4,5]. In diesem Praxis Report werden auf Basis der Fachinformation, des Studienprotokolls VIALE-A, den DGHO-Leitlinien und den Erfahrungen aus der klinischen Praxis das Zytopenie-Management, die antiinfektive Prophylaxe bei Neutropenien und die Dosisanpassung von Venetoclax bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Inhibitoren vorgestellt.

Zytopenie-Management

Akute myeloische Leukämie

Herausgeber: Prof. Lars Bullinger, Berlin; Prof. Walter Fiedler, Hamburg; Prof. Christina Rieger, München; Prof. Christoph Schliemann, Münster

ZUSAMMENFASSUNG

Mit der Zulassung von Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA, hypomethylating agent) zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine in-

tensive Chemotherapie geeignet sind, gelang ein Durchbruch für diese Patienten mit bisher limitierten Therapieoptionen [1, 2]. Die Venetoclax-Kombinationstherapie mit Azacitidin wirkt stärker myelosuppressiv als Azacitidin allein. Zytopenien unter einer Venetoclax-Kombinationstherapie sind jedoch mit einem adäquaten Zytopenie-Management handhabbar, sodass für die Patienten die Chance auf einen längerfristigen Therapieerfolg mit einem verlängerten Überleben sowie tieferen und länger anhaltenden Remissionen erhalten bleibt.

Die AML ist bei Erwachsenen die häufigste Form akuter Leukämien, mit steigender Inzidenz bei zunehmendem Alter [6]. Sie ist eine aggressive, schnell fortschreitende maligne Erkrankung mit einer Vielzahl genetischer Aberrationen in hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen [1]. Infolge dieser malignen Transformation kommt es zu einer Ausreifungsstörung und zu einer unkontrollierten Proliferation der betroffenen myeloischen Vorläuferzellen (myeloische Blasten / Myeloblasten) in Knochenmark, peripheren Blut und anderen Organen. Die pathologische Ausreifungsstörung und Proliferation der klonalen myeloischen Zellen verursachen eine gestörte Hämatopoese und als Folge Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie, die klinisch vor-

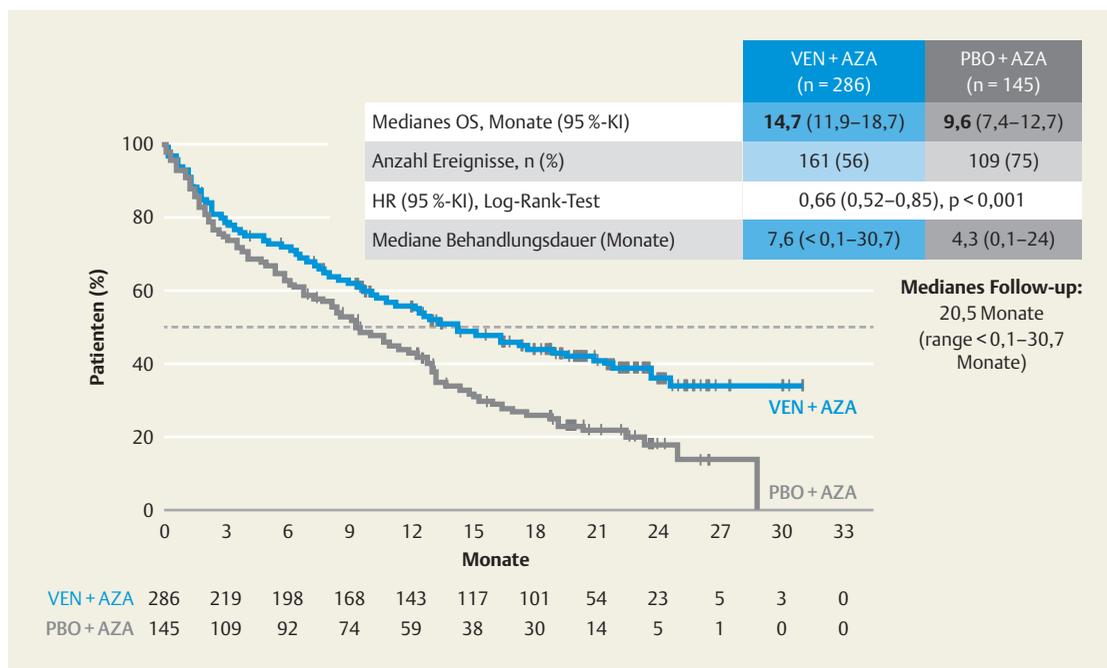
allem durch Infektionsneigung, Blutungen und allgemeine Schwäche charakterisiert sind.

Eine Zytopenie kann sowohl erkrankungsbedingt als auch therapieassoziiert auftreten. Die stärker ausgeprägte Myelosuppression bei Venetoclax-Kombinationstherapien lässt sich durch adäquate Maßnahmen gut kontrollieren und führte in der Zulassungsstudie VIALE-A nur zu wenigen Behandlungsabbrüchen [3]. Zu den Maßnahmen gehörten ein engmaschiges Monitoring, zeitnahe Dosisanpassungen in Abhängigkeit vom Remissionsstatus und Blutbild sowie ein risikoadaptierter Einsatz der antiinfektiven Prophylaxe.

► **Tab. 1** Phase-III-Studie VIALE-A: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse [3].

	VEN + AZA (n = 286)	PBO + AZA (n = 145)	Signifikanz
OS (Median; Monate)	14,7	9,6	HR 0,66 [95 % CI 0,52–0,85]; p < 0,001
CR + CRi (%)	66,4	28,3	P < 0,001
CR + CRi nach erstem Zyklus (%)	43,4	7,6	P < 0,001
Zeit bis zum ersten Ansprechen (CR o. CRi) (Median; Monate)	1,3	2,8	
Dauer von CR + CRi (Median; Monate)	17,5	13,4	
Transfusionsunabhängigkeitsrate* der Erythrozyten (%)	60	35	P < 0,001
Transfusionsunabhängigkeitsrate* der Thrombozyten (%)	69	50	P < 0,001

* definiert als Anteil von Patienten, die mindestens 56 Tage keine Transfusion erhalten hatten. Diese 56 Tage mussten ohne Unterbrechung zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und einem der folgenden Ereignisse stattfinden: letzte Gabe der Studienmedikation + 30 Tage, Tod oder Beginn der nachfolgenden Therapie (abhängig davon, was zuerst eintritt). OS = Gesamtüberleben, CR = Komplettremission, CRi = komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration.



► **Abb. 1** Phase-III-Studie VIALE-A: Primärer Endpunkt Gesamtüberleben unter Venetoclax plus Azacitidin vs. Placebo plus Azacitidin [3].

Venetoclax plus Azacitidin: Erste Priorität für unfitte Patienten in der Erstlinientherapie

Fitte unvorbehandelte AML-Patienten können mit intensiven kurativ intendierten Therapien behandelt werden [1]. Bei Patienten mit einem biologischen Alter über 75 Jahre oder mit signifikanten Komorbiditäten, reduziertem allgemeinem Gesundheitszustand oder geringen Heilungschancen aufgrund ungünstiger Zytogenetik besteht das therapeutische Ziel mit nicht kurativ intendierten Therapieoptionen in einer Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität [1].

Venetoclax ist in der EU seit Mai 2021 zugelassen in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind [2]. Die Onkopedia-Leitlinie „Akute Myeloische Leukämie (AML)“ empfahl aufgrund der veröffentlichten Phase-III-Daten Venetoclax plus Azacitidin bereits im Januar 2021 für die Erstlinientherapie als erste Priorität bei unfitten Patienten [1].

Phase-III-Studie VIALE-A

Wirksamkeit

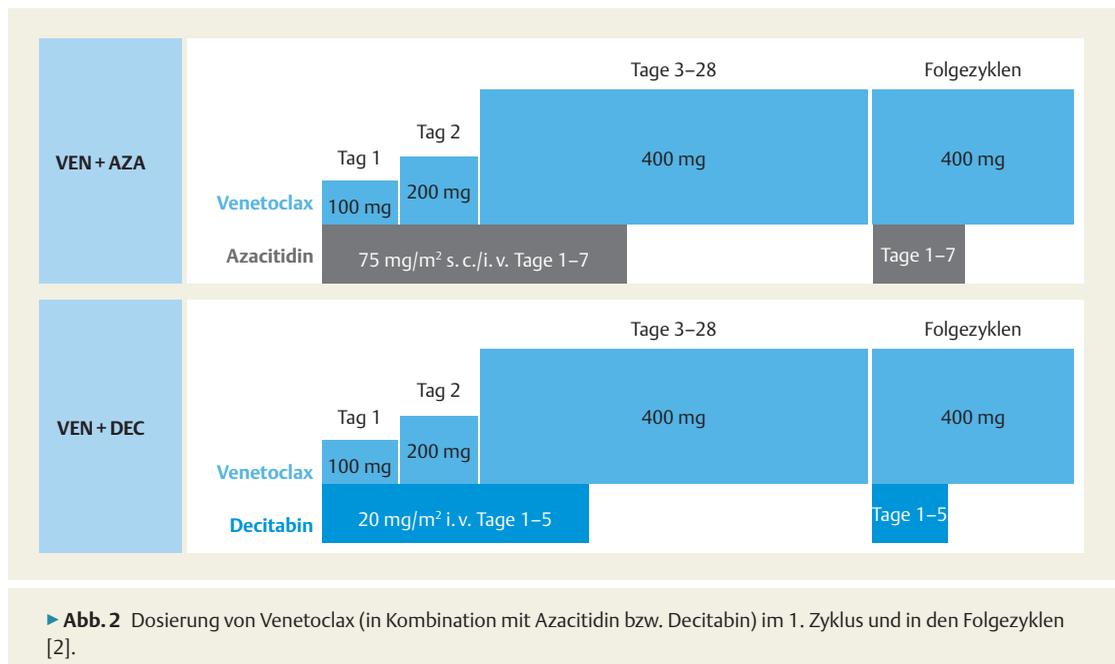
In der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie VIALE-A wurden weltweit 431 neu diagnostizierte AML-Patienten, für die eine intensive

Chemotherapie nicht infrage kam, randomisiert behandelt [3]. Die Patienten erhielten entweder 400 mg Venetoclax täglich in 28-Tages-Zyklen und 75 mg / m² Azacitidin an Tag 1–7 in jedem Zyklus (VEN + AZA; n = 286) oder Placebo und Azacitidin mit der entsprechenden Dosis (PBO + AZA; n = 145). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20,5 Monaten wurden unter VEN + AZA ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben, höhere Remissionsraten sowie schnellere und länger anhaltende Remissionen als unter PBO + AZA beobachtet (► **Tab. 1**, **Abb. 1**). Eine signifikante Verbesserung der Transfusionsunabhängigkeit trug zusätzlich zur Aufrechterhaltung der Lebensqualität dieser Patienten bei. (► **Tab. 1**).

Sicherheitsprofil

Das Sicherheitsprofil der Kombination Venetoclax plus Azacitidin in der Studie VIALE-A entsprach dem bekannten Nebenwirkungsprofil der jeweiligen Substanz [2, 3, 7]. Die Nebenwirkungen sind allgemein gut charakterisiert und kontrollierbar. In der Studie VIALE-A betrafen Grad ≥ 3 unerwünschte Ereignisse in erster Linie hämatologische Ereignisse (► **Tab. 2**) [3].

Viele Patienten wiesen bereits vor Therapiebeginn Zytopenien Grad ≥ 3 auf: Im Venetoclax-Arm hatten 72 % der Patienten eine Grad ≥ 3 Neutropenie und 51 % eine Grad ≥ 3 Thrombozytopenie bei Studieneinschluss [3]. Die hämatologischen unerwünschten Ereignisse waren durch Dosismodifikationen einschließlich Dosisunter-



brechungen und den Einsatz antiinfektiver Prophylaxen gut kontrollierbar und führten nur in seltenen Fällen zum Behandlungsabbruch [3].

Standard-Dosierung von Venetoclax

Venetoclax wird im 1. Zyklus über 3 Tage aufdosiert von 100 mg am Tag 1 auf 200 mg am Tag 2. Ab Tag 3 erhalten die Patienten bis Tag 28 jeweils 400 mg pro Tag (► **Abb. 2**) [2].

Ab Zyklus 2 erhalten die Patienten täglich 400 mg Venetoclax an Tag 1–28 (► **Abb. 2**). Für die Kombinationstherapie VEN+AZA wird Azacitidin an Tag 1–7 in jedem 28-tägigen Zyklus mit der täglichen Dosis von 75 mg / m² s. c. oder i. v. verabreicht. Für die Kombinationstherapie VEN + DEC wird Decitabin an Tag 1–5 in jedem 28-tägigen Zyklus täglich 20 mg / m² i. v. verabreicht [2]. Die Venetoclax-Kombinationstherapie wird bis zu einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität weiter angewendet.

► **Tab. 2** Phase-III-Studie VIALE-A: häufige Grad ≥ 3 unerwünschte Ereignisse (Häufigkeit ≥ 10 %) [3].

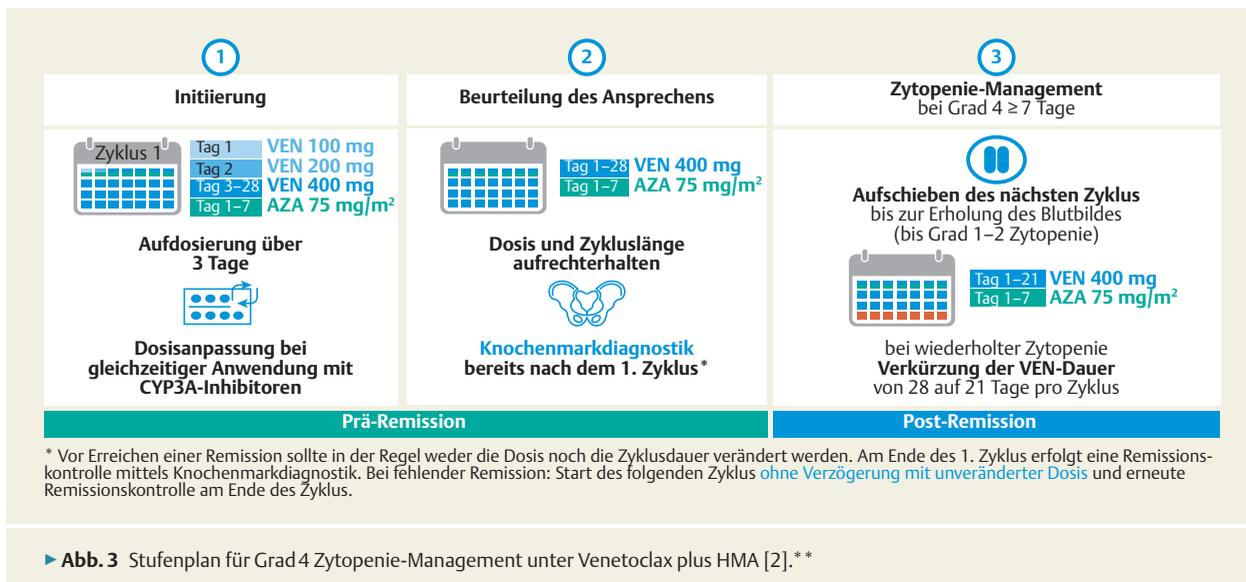
unerwünschte Ereignisse (UE) Grad ≥ 3 (Häufigkeit ≥ 10 %)	VEN + AZA	PBO + AZA
alle UE (%)	99	97
hämatologische UE (%)	82	68
Thrombozytopenie	45	38
Neutropenie	42	28
febrile Neutropenie	42	19
Anämie	26	20
Leukopenie	21	12
nicht-hämatologische UE (%)		
Hypokaliämie	11	10
Infektionen (%)	64	51
Pneumonie	20	25

Stufenplan für Therapie-Management bei Grad 4 Zytopenien

Eine Grad 4 Zytopenie ist definiert als Grad 4 Neutropenie mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von < 500 / µl oder als Grad 4 Thrombozytopenie mit einer Thrombozytenzahl von < 25 × 10³ / µl [2, 3]. Das Management der Grad 4 Zytopenien unter Venetoclax-Kombinationstherapie sollte nach einem Stufenplan erfolgen (► **Abb. 3**) [2, 3]. Die Dosisanpassung bei Grad 4 Zytopenien unter Venetoclax plus Decitabin

EXPERTENKOMMENTAR

Um die mögliche Entwicklung schwerer Zytopenien während der Initiierung der Venetoclax-Therapie intensiv zu überwachen, sollte eine Hospitalisierung für den 1. Zyklus auf der Basis einer Risikobeurteilung in Betracht gezogen werden.



erfolgt analog der Dosisanpassung unter Venetoclax plus Azacitidin (► **Abb. 3**).

Vor Erreichen der Remission

Für den 1. Zyklus sollte in der Regel weder die Dosis von Venetoclax noch die Zyklusdauer geändert werden. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von Zytopenien überwacht werden. Zudem kann eine supportive Behandlung mit Transfusionen oder antiinfektiven Prophylaxen individuell erwogen werden [2, 5]. Erhalten die Patienten gleichzeitig antiinfektive Prophylaxen, kann eine Dosisanpassung von Venetoclax erforderlich sein (siehe Abschnitt „Venetoclax und CYP3A-Inhibitoren“ S. 10) [2].

Remissionskontrolle

Am Ende des 1. Zyklus sollte eine Remissionskontrolle mittels Knochenmarkdiagnostik erfolgen. Diese Erkrankungskontrolle hat eine klinische und therapeutische Relevanz. Zum einen zeigt sich, ob die Zytopenie AML- oder Therapie-induziert ist. Zum anderen ist das Therapie-Management je nach Remissionsstatus unterschiedlich. Bei fehlender Remission soll der folgende Zyklus unabhängig vom Vorliegen einer Zytopenie ohne Verzögerung mit der Venetoclax-Standarddosis* begonnen werden [2]. (► **Abb. 3**) [2, 3].

Grad 4 Zytopenie ≥ 7 Tage nach Erreichen der Remission

Tritt eine länger andauernde (≥ 7 Tage) Grad 4 Zytopenie erstmals nach Erreichen einer Remission auf, wird

die Venetoclax-Standarddosis* und die Standarddauer des Zyklus nicht angepasst. Stattdessen soll der Folgezyklus bis zur Erholung der Zytopenie auf Grad 1-2 verzögert gestartet werden. Wenn keine wiederholte Zytopenie (Grad 4 ≥ 7 Tage) auftritt, wird die Venetoclax-Standarddosis* über die Standarddauer im Folgezyklus gegeben. Tritt jedoch erneut eine Zytopenie (Grad 4 ≥ 7 Tage) auf, wird zusätzlich zum verzögerten Start des Folgezyklus die Venetoclax-Dauer pro Zyklus um 7 Tage verkürzt, spricht von 28 auf 21 Tage pro Zyklus [2].

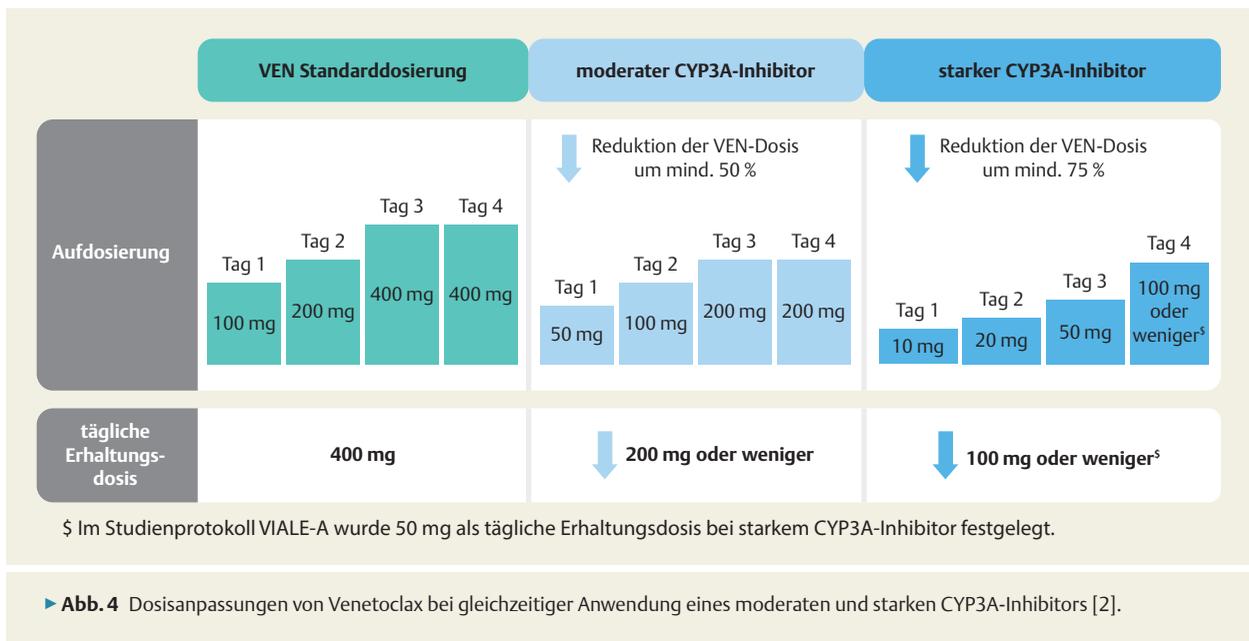
Persistiert die Zytopenie (Grad 4 ≥ 7 Tage) trotz aller oben beschriebenen Maßnahmen sollte eine Dosisanpassung von Azacitidin gemäß Fachinformation erfolgen [7]. In der Studie VIALE-A konnte die Zytopenie nach Erreichen von Remissionen durch die im Stufenplan beschriebenen Maßnahmen im Allgemeinen gut kontrolliert werden (► **Abb. 3**) [2, 3].

Leitlinien antiinfektive Prophylaxen bei schweren Neutropenien

Infektionen stellen bei Patienten mit Krebserkrankungen eine häufige Komplikation im Rahmen der Grunderkrankung bzw. der antineoplastischen Therapie dar [8]. Sie sind mit einer hohen Rate an Morbidität und Letalität verbunden. Einer der Hauptrisikofaktoren für Infektionen ist die persistierende schwere Neutropenie [9]. Basierend auf den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkolo-

* CAVE: Venetoclax-Dosisanpassung kann erforderlich sein bei gleichzeitiger Anwendung bestimmter antiinfektiver Prophylaxen – siehe Venetoclax und CYP3A-Inhibitoren S. 10

** Persistierende Zytopenie (Grad 4 ≥ 7 Tage) trotz aller oben beschriebenen Maßnahmen: Dosisanpassung Azacitidin gemäß Azacitidin-Fachinformation



gie (DGHO) und der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) wird eine antiinfektive Prophylaxe in erster Linie für intensive Induktionstherapien bei AML / MDS (myelodysplastisches Syndrom) empfohlen [9, 10]. Zum Zeitpunkt der Erstellung der Prophylaxe-Leitlinien stand für unfitte, unvorbehandelte AML-Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht infrage kamen, in der Erstlinien-therapie nur die HMA bzw. LDAC (low dose cytarabine, niedrig dosiertes Cytarabin)-Monotherapie als Standardtherapie zur Verfügung. Für diese nicht-intensiven Monotherapien sind bisher keine Leitlinienempfehlungen zu antiinfektiven Prophylaxen verfügbar.

EXPERTENKOMMENTAR

Stellenwert von G-CSF im Management einer Neutropenie in der AML

Zurzeit ist keine klare Leitlinienempfehlung zum Ansatz von Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF) bei der Induktionstherapie in der AML verfügbar [17]. G-CSF sind zwar allgemein zugelassen zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit von Fieber in Neutropenie bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung mit üblicher zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden – außer für Patienten mit CML und MDS [18]. Allerdings sollten G-CSF basierend auf der klinischen Erfahrung nur in Einzelfällen bei der Venetoclax-Therapie in der AML in Erwägung werden, wenn es medizinisch indiziert ist.

Antimikrobielle Prophylaxe

Je nach der zu erwarteten Dauer der Neutropenie (\leq oder $>$ 7 Tage) und patientenindividuellen Risikofaktoren wird nach Patienten mit niedrigem oder hohem Infektionsrisiko unterschieden [9]. Eine antimikrobielle Prophylaxe kann febrile Episoden und bakterielle Infektionen bei neutropenen Patienten erfolgreich reduzieren, hat aber nachweislich keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Eine antibiotische Prophylaxe ist bei hohem Risiko zur Reduktion von Fieber und Infektion indiziert, insbesondere für den ersten Therapiezyklus wird der Einsatz mit der Evidenzstärke A-I empfohlen. Dies gilt in Analogie für Patienten mit intensivierter Chemotherapie [9]. Für alle nachfolgenden Therapiezyklen sowie für Patienten der Niedrig-Risikogruppe ist die Evidenz für eine antibiotische Prophylaxe deutlich weniger stark (B-I) und sollte individuell abgewogen werden.

Antimykotische Prophylaxe

Immunsupprimierte Patienten haben ein hohes Risiko für invasive Pilzinfektionen, insbesondere nach intensiver Chemotherapie bei AML oder MDS und nach allogener Stammzelltransplantation [10]. Eine antimykotische Prophylaxe wird für die AML / MDS-Induktionstherapie bei prolongierter Neutropenie in erster Linie mit Posaconazol aufgrund des höchsten Evidenzgrades empfohlen [10, 13].

Antivirale Prophylaxe

Reaktivierte oder neu erworbene Virusinfektionen gehören zu den Komplikationen der antineoplastischen Therapien, wobei letztere seltener sind [14]. Haupttri-

EXPERTENKOMMENTAR

Antinfektive Prophylaxe unter Venetoclax-Kombinationstherapie

Im Studienprotokoll der Studie VIALE-A war der Einsatz einer antimikrobiellen, antimykotischen oder antiviralen Infektionsprophylaxe für Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von $< 500 \mu\text{l}$ möglich [3].

Folgende praktische Anwendung einer antiinfektiven Prophylaxe bei der Venetoclax-Therapie basiert auf klinischen Erfahrungen und wird als sinnvoll erachtet:

- Beginn der Prophylaxe:
 - Grad 4 Neutropenie (ANC $< 500 / \mu\text{l}$) vor Therapiebeginn: Prophylaxe ab sofort
 - keine Grad 4 Neutropenie (ANC $< 500 / \mu\text{l}$) vor Therapiebeginn: risikoadaptierte Erwägung einer Prophylaxe; liegt ein Infektionsrisiko vor, sollte eine Prophylaxe ab Zyklus 1 Tag 3 (nach der Aufdosierung von Venetoclax) in Betracht gezogen werden.
 - Dauer der Prophylaxe: bis zur Regeneration der Neutropenie (ANC $> 500 / \mu\text{l}$)
- Art der Prophylaxe:
 - Antibakterielle Prophylaxe:
 - wegen des relativ hohen bakteriellen Infektionsrisikos im 1. Zyklus der Venetoclax-Therapie Prophylaxe sofort beginnen
 - Ciprofloxacin[#] in der Onkopedia-Leitlinie mit Evidenzstärke A-II empfohlen [9]
 - CAVE – Ciprofloxacin ist ein moderater CYP3A-Inhibitor – bei gleichzeitiger Anwendung ist eine Venetoclax-Dosisreduktion erforderlich (siehe Venetoclax und CYP3A-Inhibitoren) [2, 11]
 - PjP-Prophylaxe: kein hohes Risiko für eine PjP-Infektion für Patienten mit AML; Risiko für PjP-Grunderkrankung und individuelles Risiko je spezifischer Therapie und dem Ausmaß der Immunsuppression [9]. Trimethoprim / Sulfamethoxazol mit Evidenzstärke A-II empfohlen [9]
 - Antimykotische Prophylaxe:
 - risikoadaptierte antimykotische Prophylaxe im Zyklus 1 der Venetoclax-Therapie bei Patienten mit prolongierter Neutropenie (Grad 4 ≥ 7 Tage) und mit Infektionsrisiko[§] erwägen
 - Posaconazol in Deutschland als antimykotische Prophylaxe invasiver Pilzkrankungen zugelassen: indiziert bei Patienten, die eine Remissions-induzierende Chemotherapie bei AML oder MDS erhalten, die erwartungsgemäß zu einer längerfristigen Neutropenie führt, und bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung invasiver Pilzkrankungen besteht [15]. Sinnvoll auch für VEN + HMA, da eine Remissions-induzierende Therapie mit hohem Neutropenie-Risiko.
 - Posaconazol für die Remissions-induzierende Therapie bei prolongierter Neutropenie von Patienten mit AML / MDS in der Onkopedia-Leitlinie mit Evidenzstärken A-I und B-III empfohlen [10]
 - CAVE – Posaconazol ist ein starker CYP3A-Inhibitor – bei gleichzeitiger Anwendung Venetoclax-Dosisreduktion erforderlich (siehe Venetoclax und CYP3A-Inhibitoren) [2].
 - Antivirale Prophylaxe:
 - Ohne Vorliegen eines konkreten Infektionsrisikos während einer Venetoclax-Therapie ist ein genereller Ansatz klinisch nicht sinnvoll.
 - Aciclovir [16] zum Schutz gegen Reaktivierungen von Herpes-Infektionen empfohlen, falls ein Risiko für eine Reaktivierung einer Herpes-simplex- oder Herpes Zoster-Virusinfektion vorliegt [14].

[#] Rote Hand Brief vom 8.4.2019: Systemisch und inhalativ angewendete Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika: Risiko von die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen-Anwendungsbeschränkungen [19]

[§] z. B. Pilzinfektion in der Vorgeschichte (Sekundärprophylaxe), prädisponierenden Erkrankungen, radiologische Zeichen für Pilzinfektion und Immunsuppression in der Vorgeschichte

sikofaktor für Virusinfektionen ist der Grad der zellulären Immunsuppression. Die Empfehlungen für eine antivirale Prophylaxe orientieren sich nach dem Risiko zur Reaktivierung einer Virusinfektion oder zur Erkrankung an einem neu erworbenen Virus.

Dosisanpassungen Venetoclax bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Prophylaxen

Venetoclax wird in erster Linie über das Enzym CYP3A metabolisiert [2]. Die gleichzeitige Gabe mit CYP3A-Inhibitoren kann zu Veränderungen der Venetoclax-Exposition führen. Starke oder moderate CYP3A-Inhibitoren führen zum erhöhten Venetoclax-Wirkstoffspiegel. Daher sind entsprechende Dosisanpassungen von Venetoclax bei gleichzeitiger Anwendung mit einem moderaten und starken CYP3A-Inhibitor nötig (► **Abb. 4**) [2]. Die Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen von Toxizitäten hin überwacht werden, und es kann notwendig sein, die Dosis weiter anzupassen.

CAVE: 2 bis 3 Tage nach Absetzen des Inhibitors sollte wieder dieselbe Dosis von Venetoclax wie vor Beginn der Behandlung mit dem CYP3A-Inhibitor verabreicht werden [2]. Nach Absetzen des Azols sollten engmaschige Laborkontrollen durchgeführt werden, um Azol-induzierte Veränderungen zu managen

Häufig angewendete Antiinfektiva in der AML umfassen bspw. die moderaten CYP3A-Inhibitoren Ciprofloxacin, Fluconazol und Erythromycin sowie die starken CYP3A-Inhibitoren Posaconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Clarithromycin.

Der Verzehr von Grapefruitprodukten, Bitterorangen und Sternfrüchten (Karambole) sollte während der Behandlung mit Venetoclax vermieden werden, da sie CYP3A-Inhibitoren enthalten [2].

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren kann zu einer verminderten Venetoclax-Exposition führen, sodass das Risiko einer mangelnden Wirksamkeit besteht. Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mittelstarken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden. Zubereitungen mit Johanniskraut sind während der Behandlung mit Venetoclax kontraindiziert, da die Wirksamkeit herabgesetzt sein kann [2].

Literatur

- [1] Röllig D et al. onkopedia. Akute Myeloische Leukämie (AML). Stand Januar 2021; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>; letzter Zugriff April 2021
- [2] Fachinformation Venclxyto®; Stand Juni 2021
- [3] DiNardo CD et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid. *N Engl J Med* 2020; 383: 617–629
- [4] Jonas BA, Pollya DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2019; 33: 2795–2804
- [5] Pratz KW et al. Cytopenia management in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus azacitidine in the VIALE-A study. 62nd ASH Annual Meeting and Exposition 2020; poster #1944
- [6] Kraywinkel K, Spix C. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. *Onkologie* 2017; 23: 499–503
- [7] Fachinformation Vidaza®; Stand Juni 2021
- [8] Maschmeyer G. onkopedia. Infektionen bei hämatologischen und onkologischen Patienten–Übersicht. Februar 2018; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/infektionen-bei-haematologischen-und-onkologischen-patienten-uebersicht/@@guideline/html/index.html>; letzter Zugriff April 2021
- [9] Claßen AY et al. onkopedia Bakterielle Infektionen und Pneumocystis jiroveci Pneumonie-Prophylaxe; Februar 2021; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/bakterielle-infektionen-und-pneumocystis-jiroveci-pneumonie-prophylaxe/@@guideline/html/index.html>; letzter Zugriff April 2021
- [10] Mellinghoff S et al. onkopedia. Antimykotische Primärprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien. Februar 2018; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antimykotische-primarprophylaxe-bei-patienten-mit-haematologischen-neoplasien/@@guideline/html/index.html>; letzter Zugriff April 2021
- [11] Fachinformation Ciprofloxacin-ratiopharm; Stand Dezember 2020
- [12] Fachinformation Cotrim-ratiopharm; Stand Februar 2021
- [13] Cornely O et al. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 348–359
- [14] Sandherr M et al. onkopedia. Antivirale Prophylaxe. Stand September 2014; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antivirale-prophylaxe/@@guideline/html/index.html>; letzter Zugriff April 2021
- [15] Fachinformation Posaconazol-ratiopharm. Stand Januar 2021
- [16] Fachinformation Aciclovir-ratiopharm. Stand Oktober 2013
- [17] Vehreschild JJ et al. onkopedia. Prophylaxe infektiöser Komplikationen durch Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF, Pegfilgrastim, Biosimilars). Stand August 2014; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prophylaxe-infektioeser-komplikationen-durch-granulozyten-kolonie-stimulierende->

GLOSSAR

AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
AML	akute myeloische Leukämie
ANC	absolut neutrophil count (absolute Neutrophilenzahl)
AZA	Azacytidin
BCL-2	B-Zell-Lymphom-2
CR	complete remission (komplette Remission)
CRi	complete remission with incomplete marrow recovery (komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration)
CYP3A	Cytochrom-P3A, Unterfamilie des Cytochrom-P450-Enzymsystems
DEC	Decitabin
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
LDAC	Low Dose Ara-C
HMA	hypomethylating agent (hypomethylierende Substanz)
MDS	myelodysplastisches Syndrom
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
PjP	Pneumocystis-jerovecii-Pneumonie
VEN	Venetoclax

faktoren-g-csf-pegfilgrastim-biosimilars/@@guideline/
html/index.html; letzter Zugriff April 2021

[18] Fachinformation Filgrastim Hexal; Stand Juni 2019

[19] [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/
Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.
pdf?__blob=publicationFile&v=5](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.pdf?__blob=publicationFile&v=5)

VENCLYXTO®**Venclyxto 10 mg / 50 mg / 100 mg Filmtabletten**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Wirkstoffe:** Venetoclax **Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 10 mg / 50 mg / 100 mg Venetoclax. **Sonstige Bestandteile:** **Tablettenkern:** Tablettenkern: Copovidon (K-Wert 28), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Polysorbat 80 (E 433), Natriumstearyl fumarat, Calciumhydrogenphosphat (E 341 (ii)); **Überzug 10 mg / 100 mg:** Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172), Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350 (E 1521), Talkum (E 553b); **Überzug 50 mg:** Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172), Eisen(III)oxid (E 172), Eisen(II,III)oxid (E 172), Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350 (E 1521), Talkum (E 553b). **Anwendungsgebiete:** Venclyxto in Komb. m. Obinutuzumab wird angew. z. Behandl. erw. Pat. m. nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Venclyxto in Komb. m. Rituximab wird angew. z. Behandl. erw. Pat. mit CLL, die mind. e. vorherige Therapie erhalten haben. Venclyxto wird als Monotherapie angew. b. Erw. z. Behandl. e. CLL, die e. 17p Deletion oder TP53-Mutation aufweisen u. die für e. Behandl. m. e. Inhibitor d. B Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind o. e. Ther.versagen zeigten oder d. keine 17p Deletion oder TP53-Mutation aufw. u. bei denen sowohl u. e. Chemoimmunther. als auch unter e. Inhibitor des B Zell-Rezeptor-Signalwegs e. Ther. versagen auftrat. Venclyxto in Komb. m. e. hypomethylierenden Substanz wird angew. z. Behandl. erw. Pat. m. neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindl. gg. d. Wirkstoff o. sonst. Bestandteile. Bei Pat. mit CLL: gleichzeit. Anw. m. starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn u. während d. Aufdosierungsphase. Bei allen Pat.: gleichzeit. Anw. v. Präparaten, die Johanniskraut enth. **Nebenwirkungen:** Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, Sepsis, Harnwegsinfektion, Neutropenie, Anämie, Lymphopenie, febrile Neutropenie, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, Tumorlysesyndrom, Hyperurikämie, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Fatigue, Kreatininkonz. i. Blut erhöht. Bei AML zusätzl.: Thrombozytopenie, Hypokaliämie, vermind. Appetit, Schwindel / Synkope, Kopfschmerzen, Hypotonie, Blutung, Dyspnoe, Stomatitis, Bauschmerzen, Cholecystitis / Cholelithiasis, Arthralgie, Asthenie, Gewicht erniedrigt, BilirubinKonz. i. Blut erhöht. **Verschreibungspflichtig.** Stand: Juni 2021; **Pharmazeut. Untern.:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Deutschland

THERAPIE CARD

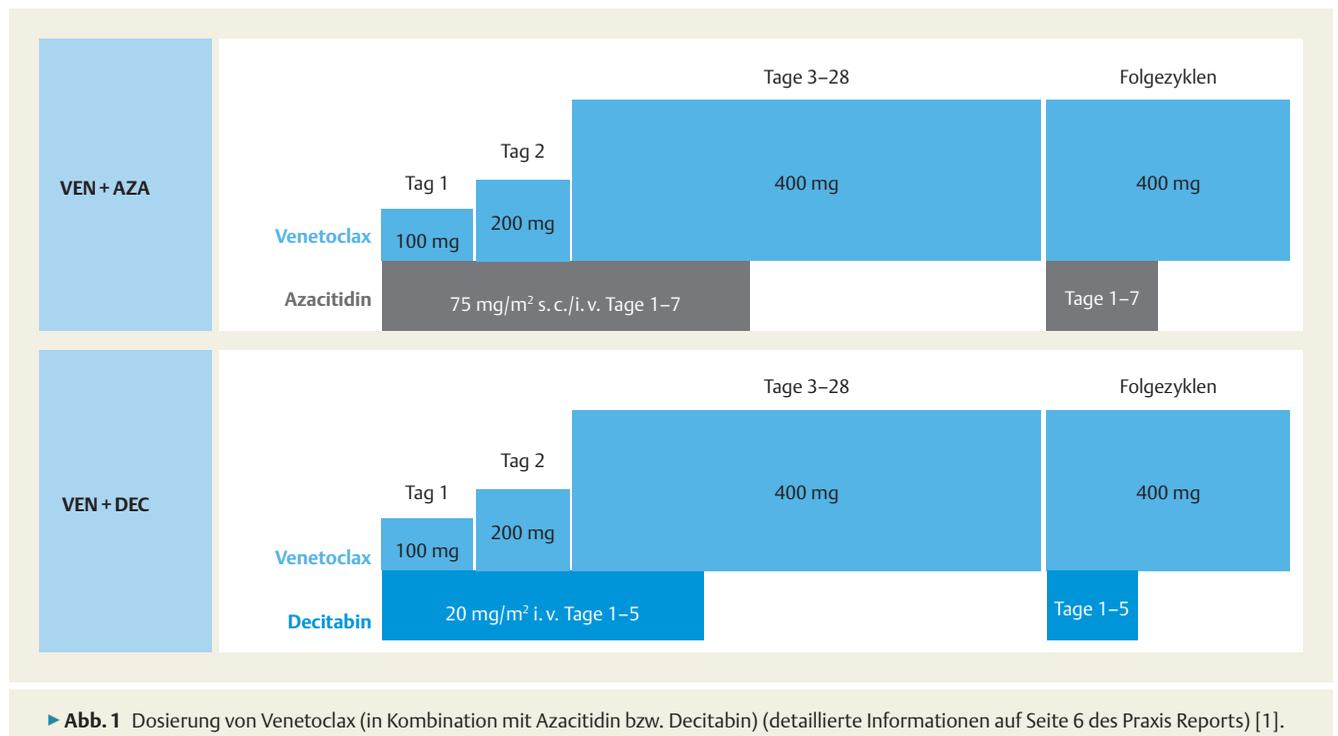
Venetoclax (Venclyxto[®])

Therapie-Management akute myeloische Leukämie

Indikation

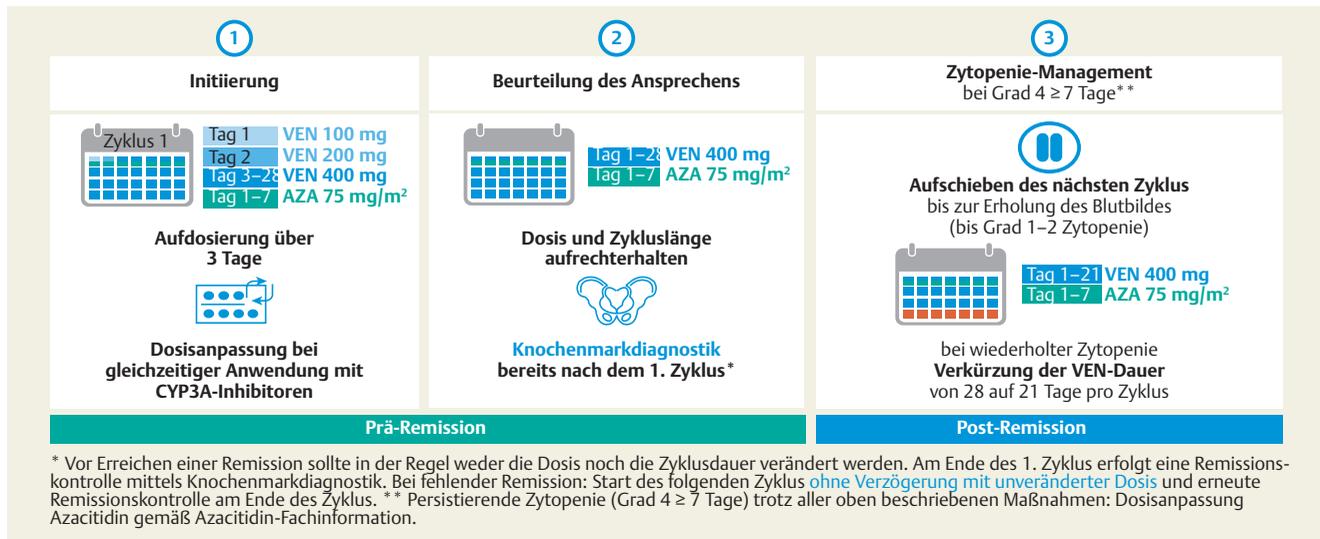
Venetoclax ist zugelassen in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz zur Behandlung Erwachsener mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind [1]. Das Management der AML- und Therapie-assoziierten Zytopenien ist ein entscheidender Erfolgsfaktor der Venetoclax-Therapie. Die Kombinationstherapie Venetoclax plus Azacitidin zeigt eine stärker ausgeprägte Myelosuppression als Azacitidin allein und erfordert ein engmaschiges Monitoring, zeitnahe Dosisanpassungen in Abhängigkeit vom Remissionsstatus und Blutbild, sowie einen risikoadaptierten Einsatz der antiinfektiven Prophylaxe [1].

Dosierung



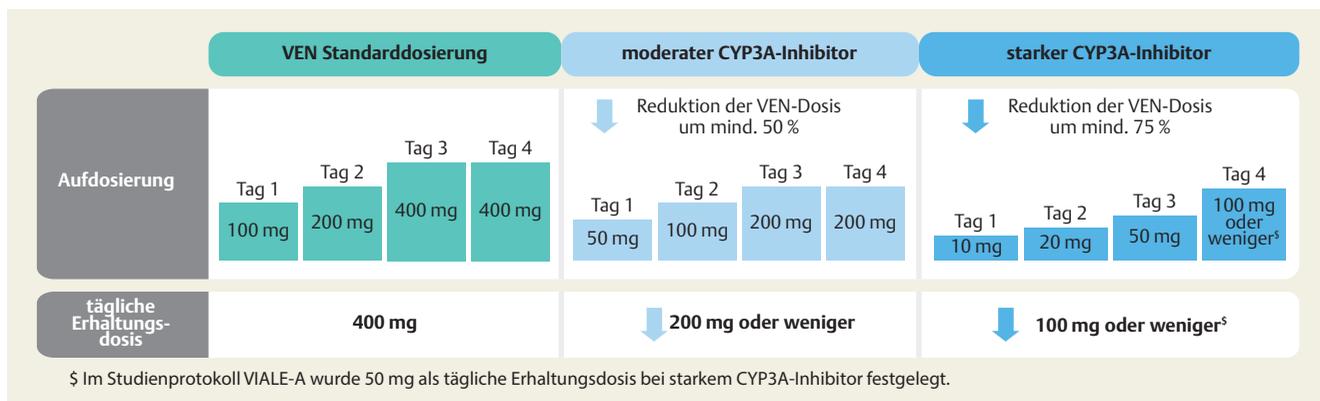
► **Abb. 1** Dosierung von Venetoclax (in Kombination mit Azacitidin bzw. Decitabin) (detaillierte Informationen auf Seite 6 des Praxis Reports) [1].

Stufenplan: Therapie-Management bei Grad 4 Zytopenien



► **Abb. 2** Stufenplan für Grad 4 Zytopenie-Management unter Venetoclax plus HMA (detaillierte Informationen auf Seite 7 des Praxis Reports) [1].

Dosisanpassungen von Venetoclax bei gleichzeitiger Anwendung eines CYP3A-Inhibitors



► **Abb. 3** Dosisanpassungen von Venetoclax bei gleichzeitiger Anwendung eines moderaten und starken CYP3A-Inhibitors [1] (detaillierte Information auf Seite 8 ff des Praxis Reports).

Literatur

[1] Fachinformation Venclxyto®; Stand Juni 2021

Medikamentenhinweis VENCLYXTO®

Venclxyto 10 mg / 50 mg / 100 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Wirkstoffe:** Venetoclax **Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 10 mg / 50 mg / 100 mg Venetoclax. **Sonstige Bestandteile:** **Tablettenkern:** Copovidon (K-Wert 28), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Polysorbat 80 (E 433), Natriumstearylfumarat, Calciumhydrogenphosphat (E 341 (ii)); **Überzug 10 mg/100 mg:** Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172), Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350 (E 1521), Talkum (E 553b), **Überzug 50 mg:** Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172), Eisen(III)oxid (E 172), Eisen(II,III)oxid (E 172), Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350 (E 1521), Talkum (E 553b). **Anwendungsgebiete:** Venclxyto in Komb. m. Obinutuzumab wird angew. z. Behandl. erw. Pat. m. nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Venclxyto in Komb. m. Rituximab wird angew. z. Behandl. erw. Pat. mit CLL, die mind. e. vorherige Therapie erhalten haben. Venclxyto wird als Monotherapie angew. b. Erw. z. Behandl. e. CLL, die e. 17p Deletion oder TP53-Mutation aufweisen u. die für e. Behandl. m. e. Inhibitor d. B Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind o. e. Ther.versagen zeigten oder d. keine 17p Deletion oder TP53-Mutation aufw. u. bei denen sowohl u. e. Chemoimmunther. als auch unter e. Inhibitor des B Zell-Rezeptor-Signalwegs e. Ther.versagen auftrat. Venclxyto in Komb. m. e. hypomethylierenden Substanz wird angew. z. Behandl. erw. Pat. m. neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindl. gg. d. Wirkstoff o. sonst. Bestandteile. Bei Pat. mit CLL: gleichzeitig. Anw. m. starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn u. während d. Aufdosierungsphase. Bei allen Pat.: gleichzeitig. Anw. v. Präparaten, die Johanniskraut enth. **Nebenwirkungen:** Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, Sepsis, Harnwegsinfektion, Neutropenie, Anämie, Lymphopenie, febrile Neutropenie, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, Tumorlysesyndrom, Hyperurikämie, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Fatigue, Kreatininkonz. i. Blut erhöht. Bei AML zusätzl.: Thrombozytopenie, Hypokalzämie, vermind. Appetit, Schwindel / Synkope, Kopfschmerzen, Hypotonie, Blutung, Dyspnoe, Stomatitis, Bauschmerzen, Cholecystitis / Cholelithiasis, Arthralgie, Asthenie, Gewicht erniedrigt, BilirubinKonz. i. Blut erhöht. **Verschreibungspflichtig.** Stand: Juni 2021; **Pharmazeut.** Untern.: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Deutschland

Impressum

THERAPIE • CARD Venetoclax (Venclxyto®)

Redaktion: Andrea Warpakowski, Itzstedt
 Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2021. Tieme. All rights reserved.
 Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
 70469 Stuttgart, Germany

Eine Sonderpublikation unterstützt von
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden

