

---

(wen ET o klax)

Generischer Name: Venetoclax

**Synonyme:** ABT-199, GDC-0199, RG7601

**Handelsname(n):** Venclexta™, Venclexto™, Venclyxto™

**Arzneimitteltyp:**

Venetoclax ist eine gezielte Therapie, ein antineoplastisches Mittel und ein BCL-2 (B-Zell-Lymphom-2)-Antagonist (eine genauere Erklärung ist unter **Wirkungsweise von Venetoclax** aufgeführt). Mehr über gezielte Therapien und Inhibitoren von B-Zell-Signalübertragungswegen finden Sie auf <https://iwmf.com/publications/>. Der IWMF-Leitfaden zu den Behandlungsoptionen enthält Erklärungen zu diesen Medikamenten.

**Wie wirkt Venetoclax und welche Erkrankungen werden mit diesem Medikament behandelt:**

Die einzelnen gezielten Therapien wirken jeweils etwas unterschiedlich, weisen jedoch eine Gemeinsamkeit auf: Sie stören die Fähigkeit der Krebszelle, zu wachsen, sich zu teilen, zu reparieren, zu sterben und/oder mit anderen Zellen zu kommunizieren. Die Forscher identifizieren spezifische Merkmale von Krebszellen, die sich von normalen Zellen unterscheiden. Diese Informationen werden zur Entwicklung einer gezielten Therapie verwendet, die die Krebszellen bei minimaler oder keiner Schädigung der normalen Zellen angreift.

Normale Zellen leben eine gewisse Zeit und sterben dann durch einen Prozess namens Apoptose ab. Durch die normale Apoptose wird sichergestellt, dass die richtige Gesamtzahl an Zellen (die „Population“) vorhanden ist und nicht zu viele Zellen entstehen. Bei manchen Krebsformen ist der Zelltod (Apoptose) verzögert. Sterben Krebszellen nicht zur richtigen Zeit ab, kann der Körper sie nicht loswerden. Das Ergebnis sind zu viele Krebszellen.

Der Zelltod (Apoptose) ist ein empfindlicher Prozess, der für ein Gleichgewicht sorgt. Zu viele Zellen sind ebenso schlecht wie zu wenige Zellen. Um den Zelltod auf dem richtigen Niveau zu halten, haben normale Zellen regulierende Proteine, die den Zelltod erhöhen, und andere Proteine, die den Zelltod verringern. Die regulierenden Proteine müssen genau in der richtigen Menge vorliegen. Eines der normalen Zellproteine, das den Zelltod (Apoptose) hemmt, ist BCL-2. Ist zu viel BCL-2 vorhanden, wird der Zelltod gehemmt, und das Ergebnis sind zu viele Zellen.

Bei manchen Krebsformen, u. a. bei MW, haben die Krebszellen zu viel BCL-2. Zu viel BCL-2 hemmt den Zelltod und führt zu einer zu großen Population an MW-Zellen. Wäre es möglich, BCL-2 zu reduzieren oder inaktivieren, könnte der richtige Grad an Zelltod wiederhergestellt und die große Population an MW-Zellen verringert werden.

Venetoclax ist eine gezielte Therapie aus einem kleinen Molekül, das als Antagonist zu BCL-2 agiert und daher die Apoptose (Zelltod) der MW-Zellen wiederherstellung und fördert. Venetoclax kann in die

---

MW-Zelle eindringen und an BCL-2, ein Anti-Apoptoseprotein, binden. Indem es BCL-2 blockiert, stellt Venetoclax die normale Apoptose (Tod) der Krebszellen wieder her.

In mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass BCL-2 bei MW-Patienten im Vergleich zu gesunden Patienten sowohl in B-Zellen als auch in Plasmazellen überexprimiert ist. Darüber hinaus erfolgt diese Überexpression von BCL-2 bei Patienten mit MW unabhängig vom MYD88- oder CXCR4-Mutationsstatus, was auf einen unabhängigen pathophysiologischen Mechanismus hindeutet.

Venetoclax wurde erst vor Kurzem von der US Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), kleinzelligen lymphatischen Lymphomen (SLL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) zugelassen. Es ist zu beachten, dass Ärzte nach der Zulassung eines Medikaments für eine Anwendung entscheiden können, dieses Medikament für andere Probleme zu verwenden, wenn sie denken, dass dies hilfreich ist. Dies wird als „Off-Label-Use“ eines Medikaments bezeichnet. Derzeit laufen klinische Studien mit Venetoclax allein und in Kombination mit Ibrutinib bei Patienten mit MW.

Zahlreiche Therapien, die bei MW eingesetzt werden, wie z. B. Rituximab, Bortezomib, Carfilzomib und Bendamustin, haben keine formelle FDA-Zulassung für MW. Der Einsatz dieser Therapien wird jedoch durch prospektive Daten unterstützt, die in vollem Umfang überprüft und in Peer-Review-Zeitschriften veröffentlicht wurden und Teil der Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) sowie der Behandlungsleitlinien des Gremiums des Internationalen Workshops über Morbus Waldenström sind. Obwohl es in den NCCN®-Leitlinien nicht zu den bevorzugten Therapien gehört, wird Venetoclax als eine der anderen empfohlenen Therapien für bereits behandelte MW-Patienten aufgeführt (NCCN-Leitlinien, Version 2.2022, 7. Dezember 2021).

Venetoclax wurde in einer multizentrischen, prospektiven Phase-2-Studie bei rezidiviertem/refraktärem MW untersucht, wo es vielversprechende Zwischenergebnisse mit einer Gesamtansprechrate von 84 %, einer Hauptansprechrate von 81 % und einem sehr guten partiellen Ansprechen von 19 % zeigte. Die Hauptansprechrate war bei der refraktären gegenüber der rezidivierten Erkrankung geringer (50 % gegenüber 95 %). Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 33 Monate und das progressionsfreie Überleben 30 Monate. (Die Definitionen der Ansprechkategorien finden Sie unter <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12102>). Auffallend war, dass CXCR4-Mutationen – die das Ansprechen auf Ibrutinib verringern können – das Therapieansprechen und das progressionsfreie Überleben nicht beeinflussten. Die einzige wiederholt auftretende und unerwünschte Nebenwirkung war Neutropenie, das Vorliegen einer Anzahl von Neutrophilen im Blut unter dem Normalwert (45 %). Ein Neutrophil ist eine Art weißes Blutkörperchen, das die Abwehr von bakteriellen Infektionen unterstützt. Diese Nebenwirkung umfasste eine Episode einer febrilen Neutropenie, die neben der Neutropenie durch Fieber gekennzeichnet ist. Unter den 32 Patienten wurden im Laufe der Studie keine Todesfälle gemeldet. Nach der Hälfte der klinischen Studie wurde Venetoclax bei Patienten mit zuvor behandeltem MW für wirksam und verträglich befunden – ungeachtet des vorherigen Ansprechens auf BTK-Hemmer wie Ibrutinib, Acalabrutinib oder Zanubrutinib. Infolge der Therapie mit Venetoclax kam es zu keinem klinischen Tumolyse-syndrom (siehe Erklärung weiter unten unter **Nebenwirkungen von Venetoclax**), keinem Flare-Phänomen von Immunglobulin M, keiner

Neuropathie, keinem sekundären Krebs und keinen Herzarrhythmien (unregelmäßiger oder abnormer Herzschlag).

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse, die mit der Kombination von Ibrutinib und Venetoclax bei CLL-Patienten erzielt wurden, wurde eine Phase-2-Studie mit dieser Kombination bei therapie-naiven MW-Patienten mit der MYD88-Mutation begonnen. Beide Medikamente werden über einen festen Zeitraum von zwei Jahren verabreicht, wobei eine vierjährige Nachbeobachtungszeit vorgesehen ist. Das erhoffte Ergebnis ist, dass diese Kombination die Mehrheit der bösartigen Zellen im Knochenmark eliminiert und zu einem Ansprechen auf die Behandlung führt. Dadurch könnten Patienten eine längere Behandlungspause einlegen.

BCL-2-Inhibitoren der zweiten Generation befinden sich nun in der Entwicklung.

### **So wird Venetoclax verabreicht:**

Venetoclax wird zuvor behandelten MW-Patienten als Monotherapie (ein einziges Medikament) in ansteigenden Dosierungen bis zu 800 mg einmal täglich verabreicht. Es ist eine Tablette, die oral eingenommen wird, mit einer Spitzenkonzentration 5–8 Stunden nach der Einnahme. Diese Tabletten sollten einmal täglich während der Mahlzeiten ganz und mit Wasser eingenommen werden, da Nahrung die Bioverfügbarkeit erhöht. Die Dosierung von Venetoclax wird über mehrere Wochen hinweg allmählich gesteigert, um mögliche Nebenwirkungen zu minimieren. Venetoclax ist in Form von Tabletten von jeweils 10 mg, 50 mg und 100 mg erhältlich. Die Tabletten sollten nicht zerstoßen, zerschnitten oder in Wasser aufgelöst werden, da dies die Plasmakonzentration von Venetoclax um bis zu 50 % reduzieren kann. Sie müssen bei Raumtemperatur gelagert werden. Der Patient darf ohne Absprache mit dem Arzt weder die Dosierung verändern noch das Medikament absetzen. Das Medikament muss jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit eingenommen werden. Wurde eine Dosis vergessen und es sind seit der üblichen Einnahmezeit weniger als acht Stunden vergangen, nehmen Sie diese Dosis Venetoclax gleich ein und die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt. Wurde eine Dosis vergessen und es sind seit der üblichen Einnahmezeit mehr als acht Stunden vergangen, warten Sie (nehmen Sie kein Venetoclax ein) und nehmen die nächste Dosis Venetoclax zum üblichen Zeitpunkt ein. Nehmen Sie pro Tag nicht mehr als eine Dosis Venetoclax auf einmal ein. Rufen Sie sofort Ihre medizinische Fachkraft, den Gift-Notruf oder die Notaufnahme an, wenn Sie zu viel auf einmal eingenommen haben. **Trinken Sie während der Einnahme von Venetoclax keinen Grapefruitsaft und essen Sie keine Grapefruits, Pomeranzen (häufig für Marmelade verwendet) oder Sternfrucht. Diese Nahrungsmittel können die Konzentration von Venetoclax im Blut erhöhen.** Weitere Arzneimittelwechselwirkungen sind möglich mit Azol-Antimykotika, Conivaptan, Clarithromycin, Proteasehemmern, Erythromycin, Ciprofloxacin, Diltiazem, Dronedaron, Verapamil, Amiodaron, Azithromycin, Captopril, Carvedilol, Cyclosporin, Felodipin, Quercetin, Quinidin, Ranolazin, Ticagrelor, Rifampin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut, Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin, Everolimus und Sirolimus. Diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig mit Venetoclax eingenommen werden. Wird Warfarin gleichzeitig mit Venetoclax gegeben, wird empfohlen, die International Normalized Ratio (INR-Rate) auf erhöhte Blutungen oder andere Toxizität aufgrund von Warfarin häufiger zu überwachen. Muss Venetoclax zusammen mit Digoxin genommen werden, sollte Digoxin mindestens sechs Stunden vor der Venetoclax-Einnahme eingenommen werden.

Die verschriebene Menge Venetoclax hängt von vielen Faktoren ab, beispielsweise Ihrem allgemeinen Gesundheitszustand, anderen Gesundheitsproblemen, Ihrer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) oder anderen Medikamenten, die Sie einnehmen. Ihr Arzt wird Ihre Dosierung und Ihren Behandlungsplan festlegen.

## **Nebenwirkungen von Venetoclax:**

Die Nebenwirkungen von Venetoclax und deren Schweregrad hängen von der verabreichten Menge des Medikaments ab. Hohe Dosierungen können schwerere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei den meisten Menschen werden nicht alle aufgeführten Nebenwirkungen auftreten. Nebenwirkungen sind in Bezug auf Einsetzen, Dauer und Schweregrad oft vorhersehbar. Sie sind fast immer reversibel und verschwinden nach Beendigung der Therapie. Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen und der Wirksamkeit des Medikaments.

Folgende Nebenwirkung tritt bei Patienten, die Venetoclax einnehmen, häufig auf (bei mehr als 30 % der Patienten): niedrige Leukozytenzahl und daraus resultierendes erhöhtes Infektionsrisiko, z. B. Lungenentzündung, Blutinfektion (Sepsis), Durchfall und Übelkeit.

Folgende Nebenwirkungen treten weniger häufig auf (bei etwa 10-29 % der Patienten): Anämie, geringe Anzahl von Thrombozyten (erhöht das Blutungsrisiko), Infektionen der oberen Atemwege (Erkältungssymptome), Müdigkeit, hoher oder niedriger Kaliumspiegel im Blut, Fieber, Erbrechen, Kopfschmerz, hoher Phosphatgehalt im Blut, Verstopfung, Husten, Schwellungen, Rückenschmerzen, Pyrexie (erhöhte Körpertemperatur oder Fieber) und Lungenentzündung.

Das Tumorlysesyndrom (TLS) ist eine schwerwiegende, jedoch seltene Nebenwirkung von Venetoclax, die meist innerhalb von 24–48 Stunden nach Einleitung der Therapie auftritt und durch die Behandlung ausgelöst werden kann. Durch die Behandlung werden große Mengen von Krebszellen schnell abgetötet. Diese Zellen geben Harnsäure, Kalium und Phosphor in den Blutkreislauf ab und können zu Nierenversagen führen. Es muss darauf geachtet werden, das Tumorlysesyndrom zu verhindern.

**Während der Venetoclax-Therapie gilt: Trinken Sie alle 24 Stunden mindestens 1,5 bis 2,5 Liter Flüssigkeit, insbesondere in den 48 Stunden vor der ersten Dosis, am Tag der ersten Dosis und bei jeder Erhöhung der Dosierung, es sei denn, das ärztliche Behandlungsteam gibt eine andere Anweisung. Es ist wichtig, dass Ihre medizinische Fachkraft sofort informiert wird, falls Sie nicht urinieren können oder ungewöhnliche Symptome haben.**

## **Was soll ich meiner medizinischen Fachkraft sagen, ehe ich dieses Medikament einnehme?**

Stellen Sie vor Beginn der Venetoclax-Therapie sicher, dass Ihre medizinische Fachkraft über die Einnahme anderer Medikamente Bescheid weiß. Sie muss wissen, ob Sie mindestens eines von Folgendem auf Sie zutrifft: Gicht, hohe Konzentration an Harnsäure im Blut, Nierenerkrankung, Lebererkrankung, zu hoher oder zu niedriger Kalium- Phosphor- oder Kalziumspiegel im Blut, ungewöhnliche oder allergische Reaktion auf Venetoclax, sonstige Medikamente, Lebensmittel, Farbstoffe oder Konservierungsstoffe. Lassen Sie sich während der Venetoclax-Therapie in keinem Fall ohne die Zustimmung Ihres Arztes/Ihrer Ärztin impfen oder immunisieren. Die Immunantwort auf Impfstoffe kann durch Venetoclax vermindert werden. Abgeschwächte Lebendimpfstoffe dürfen vor,

---

während oder nach der Behandlung nicht verabreicht werden, bis sich die B-Zellen wieder erholt haben, da das Risiko verstärkter Impfstoff-Nebenwirkungen besteht.

Folgendes gilt für Männer und Frauen gleichermaßen: Verwenden Sie Verhütungsmittel und vermeiden Sie eine Schwangerschaft während der Therapie mit Venetoclax, da das Medikament für den Fötus schädlich sein kann. Während der Therapie und bis mindestens einen Monat nach Beendigung der Therapie werden Barrieremethoden wie Kondome zur Verhütung empfohlen. Besprechen Sie mit Ihrer medizinischen Fachkraft, wann Sie nach der Therapie risikofrei schwanger werden bzw. ein Kind zeugen können. Stillen Sie während der Therapie mit diesem Medikament nicht, da es möglicherweise in die Muttermilch übergehen kann. Venetoclax kann bei Männern Fruchtbarkeitsstörungen verursachen, die die Zeugungsfähigkeit beeinträchtigen können. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin, wenn Sie Bedenken bezüglich der Fruchtbarkeit haben. Informieren Sie unbedingt immer Ihren Arzt oder Ihre Ärztin, wenn Sie ungewöhnliche Symptome feststellen.

### **Wann Sie Ihren Arzt oder Ihre Ärztin kontaktieren sollten:**

Wenden Sie sich tagsüber oder nachts sofort an Ihren Arzt oder Ihre Ärztin, wenn Sie eines der folgenden Symptome feststellen: Fieber von mindestens 38 °C (100,5 °F) oder Schüttelfrost (beides sind mögliche Anzeichen einer Infektion).

Kontaktieren Sie Ihren Arzt oder Ihre Ärztin innerhalb von 24 Stunden, falls Sie eines der folgenden Symptome bemerken: Übelkeit (beeinträchtigt die Fähigkeit zu essen und wird nicht durch verschriebene Medikamente behoben), Erbrechen, Durchfall (4-6 Episoden innerhalb von 24 Stunden), (aus anderen Gründen als Übelkeit) 24 Stunden lang nichts essen oder trinken können oder Anzeichen von Dehydrierung: Müdigkeit, Durst, Mundtrockenheit, dunkler und verminderter Urin, Schwindel, das Weiße der Augen färbt sich gelb, Anzeichen von Infektionen (Husten ohne Schleim, Nasenausfluss, Brennen beim Wasserlassen, Rötung oder Schwellung, Eiterbildung an der Stelle einer Verletzung oder eines Schnittes), Müdigkeit, die die Aktivitäten des täglichen Lebens (Duschen, Baden, Zubereitung von Mahlzeiten usw.) behindert, Schwellungen, Anzeichen von ungewöhnlichen Blutungen oder Blutergüssen, schwarzer, Teerstuhl oder blutiger Stuhl, Blut im Urin oder starke Menstruationsblutungen.

### **Was Sie selbst tun können, solange Sie Venetoclax einnehmen:**

Es kann ein erhöhtes Infektionsrisiko bestehen: Vermeiden Sie daher Menschenmengen oder den Kontakt mit erkälteten Personen und informieren Sie bei Anzeichen von Fieber oder Infektionen sofort Ihren Arzt oder Ihre Ärztin. Waschen Sie sich häufig die Hände. Berühren Sie weder Ihre Augen noch die Innenseite Ihrer Nase, es sei denn, Sie haben sich gerade die Hände gewaschen und in der Zwischenzeit nichts anderes angefasst.

Falls Sie unter Übelkeit leiden, nehmen Sie die von Ihrem Behandlungsteam verordneten Medikamente gegen Übelkeit ein und nehmen Sie häufigere kleine Mahlzeiten zu sich. Lutschtabletten oder Kaugummi können ebenfalls hilfreich sein.

Kontaktieren Sie Ihr ärztliches Betreuungsteam, bevor Sie einen Zahnarzttermin oder zahnärztliche Eingriffe planen.

Verwenden Sie einen elektrischen Rasierer, um Blutungen zu minimieren. Vermeiden Sie Kontaktsportarten oder Aktivitäten, die zu Verletzungen führen können.

Vermeiden Sie Aufenthalte in der Sonne. Tragen Sie einen Sonnenschutz von mindestens SFP 15 (oder höher) auf und schützen Sie Ihre Haut mit geeigneter Kleidung vor der Sonne. Achten Sie auf genügend Schlaf und eine gesunde Ernährung. Besprechen Sie alle Symptome oder Nebenwirkungen mit Ihrem ärztlichen Betreuungsteam. Dieses kann Ihnen Medikamente verschreiben und/oder andere Abhilfemaßnahmen vorschlagen.

### **Überwachung und Tests während der Einnahme von Venetoclax:**

Während der Venetoclax-Therapie überwacht Ihr ärztliches Betreuungsteam die Nebenwirkungen und überprüft das Ansprechen auf die Therapie. Durch regelmäßig durchgeführte Blutuntersuchungen werden Ihr Blutbild und die Funktion anderer Organe (z. B. Nieren und Leber) überwacht.

### **Danksagungen**

Der Dank der IWWMF gilt den bedeutenden Beiträgen zu den hier erörterten Behandlungsleitfäden, die von International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWM) und dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) veröffentlicht wurden. Die IWWMF dankt Dr. Jorge J. Castillo, Dana Farber Cancer Institute, für seine Durchsicht dieses Merkblatts.

### **Über die IWWMF**

Die International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWWMF) ist eine von Patienten gegründete und von ehrenamtlichen Helfern geführte, gemeinnützige 501(c)(3) Organisation, die von der Vision „Eine Welt ohne MW“ und dem Auftrag, „alle von MW Betroffenen zu unterstützen und aufzuklären und gleichzeitig die Suche nach einer Heilung voranzutreiben“ geleitet wird.

Weitere Informationen über die Waldenström Makroglobulinämie sowie die von der IWWMF und ihren Partnerorganisationen angebotenen Dienste und Unterstützungen

Die IWWMF und deren zugehörige Organisationen sind auf unserer Website unter [www.iwmmf.com](http://www.iwmmf.com) zu finden.

Die IWWMF ist zur Fortsetzung ihres Auftrags auf Spenden angewiesen, und wir freuen uns über Ihre Unterstützung. Die Stiftung unterhält eine Geschäftsstelle in 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. Die Geschäftsstelle ist telefonisch unter +1 941-927-4963, per Fax unter +1 941-927-4467 oder per E-Mail unter [info@iwmmf.com](mailto:info@iwmmf.com) zu erreichen.

Das hier präsentierte Material ist ausschließlich für pädagogische Zwecke bestimmt. Sie sind kein Ersatz für eine professionelle medizinische Beratung. Patienten sollten die bereitgestellten Informationen nur in vollumfänglicher Absprache mit und unter der Aufsicht eines professionellen medizinischen Spezialisten mit Erfahrung in der Behandlung von MW verwenden. Wir raten Patienten davon ab, die hier enthaltenen Informationen ohne Offenlegung gegenüber ihrem Facharzt zu verwenden.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation,

Januar 2022

Übernommen und angepasst aus der Chemocare-Website [www.chemocare.com](http://www.chemocare.com), gesponsert von der Cleveland Clinic, und dem BC Cancer Drug Manual® [www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual](http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual).