



ASH-Kongress, San Diego: Deutsche CML-Studie

Biomarker nach drei Therapiemonaten ermöglicht Prognoseabschätzung

Mit der Bestimmung molekularer und cytogenetischer Marker nach dreimonatiger Imatinib-Behandlung gelingt es, Niedrig-Risiko- von Hoch-Risiko-Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie zu unterscheiden, bei denen eine Therapieumstellung angezeigt sein könnte.

Die Verfügbarkeit von Tyrosinkinasehemmer der 2. Generation offerieren neue Therapieoptionen bei chronischer myeloischer Leukämie (CML). Wenn frühzeitig nach Therapiebeginn mit Biomarkern das Therapieansprechen auf Imatinib bestimmt wird, lassen sich offenbar Patienten identifizieren, die von einer Dosiseskation oder von einem Umstellen auf einen TKI der 2. Generati-

on profitieren können. In der deutschen CML-Studie waren 1340 CML-Patienten mit einer Therapie auf Imatinib-Basis behandelt worden. Sie erhielten den TKI in Dosierung von 400 mg/d oder 800 mg/d, in Kombination mit Interferon alpha und niedrigdosiertem Cytarabin. Das mediane Follow-up betrug 4,7 Jahre.

Bei 743 Patienten konnten nach drei Monaten molekulare Response-Marker, bei 498 cytogenetische Responsemarker bestimmt werden. Dabei zeigte sich: Patienten, die nach dreimonatiger Imatinib-Behandlung BCR-ABL-Werte über 10% aufwiesen, hatten ein 5-Jahres-Überleben von 87%. Patienten mit einer BCR-ABL-Expression unter 1% hingegen überlebten fünf Jahre zu 97%.

▼ WFR

Venöse Thromboembolien

ASS-Langzeitprophylaxe reduziert Rezidivrate um 40%

Wenn Patienten mit venösen Thromboembolien nach einer üblichen Rezidivprophylaxe mit oralen Antikoagulanzen noch weitere zwei Jahre mit ASS behandelt werden, reduziert dies die Rezidivrate erheblich.

Nach einer venösen Thromboembolie wird üblicherweise 6–12 Monate lang eine Rezidiv-Prophylaxe mit oralen Antikoagulanzen durchgeführt. In den zwei Jahren nach Absetzen dieser Prophylaxe erleiden 15–20% der Patienten dennoch ein Rezidiv. Diese Rate lässt sich senken, wenn länger oral antikoaguliert wird. Allerdings ist dabei auch das Blutungsrisiko erhöht.

Alternativ kann eine verlängerte Thromboserezidiv-Prophylaxe auch mit ASS durchgeführt werden. Effektivität und Sicherheit eines solchen Vorgehens wurde in der doppelblinden WARFASA-Studie untersucht, deren Ergebnisse auf dem Jahreskongress der American Society of Hematology (ASH) vorgestellt wurden.

In der Studie wurden 402 Patienten behandelt, die nach einer ersten spontanen venösen Thromboembolie zunächst für 6–12 Monaten mit oralen Antikoagulanzen behandelt worden waren. Nach Absetzen dieser Rezidivprophylaxe wurde die Hälfte der Patienten

weitere zwei Jahre lang mit 100 mg/d Acetylsalicylsäure behandelt. Die Kontrollgruppe erhielt Placebo.

Rezidiv-Risiko sinkt von 11% auf 6%

Innerhalb von 24 Monaten erlitten 27 von 205 (6,3%) der Patienten unter ASS sowie 42 von 197 (11%) Patienten unter Placebo eine erneute Thrombose oder Embolie. Dies entspricht einer relativen Risikosenkung von 43% sowie einer absoluten Risikosenkung von 4,7%. Blutungskomplikationen traten in beiden Gruppen mit gleicher Häufigkeit auf; schwere Blutungen erlitt je ein Patient pro Gruppe.

Kein erhöhtes Blutungsrisiko

Fazit von Studienautorin Cecilia Becattini aus Perugia: ASS ist in der verlängerten Rezidivprophylaxe nach venösen Thromboembolien etwa halb so effektiv wie orale Antikoagulanzen, jedoch ist das Blutungsrisiko um den Faktor 10 niedriger. Deshalb ist ASS eine attraktive Option für eine verlängerte Thromboserezidivprophylaxe.

▼ WFR



Transplantation bei Leukämie durch Fremdspender

Periphere Stammzellen sind Knochenmark nicht überlegen

Im Falle einer Fremdspende von Blutstammzellen im Rahmen einer Leukämietherapie ist die Transplantation von peripheren Stammzellen derjenigen von Knochenmark prognostisch nicht überlegen, führt aber zu mehr immunologischen Komplikationen.

Akute Leukämien haben eine höhere Heilungschance, wenn sie mit einer sehr hochdosierten Chemotherapie (Induktionstherapie) sowie nachfolgender Transplantation der lebensnotwendigen Blutzellen behandelt werden. Transplantiert wird entweder Knochenmark oder aber periphere Stammzellen nach vorangegangener Mobilisierung, z.B. durch Filgrastim.

Wenn für die Transplantation passende Familienspender zur Verfügung stehen, dann scheint die Stammzelltransplantation gegenüber einer Knochenmarktransplantation vorteilhaft. Randomisierte Studien zeigten, dass die Abstossungsrate zwar erhöht ist, die Rezidivrate jedoch geringer und die Überlebenschancen insgesamt besser sind. Nun wurden Knochenmark- und Stammzelltransplanta-

tion erstmals in einer grossen Studie in Situationen verglichen, in denen keine Geschwister zur Verfügung standen und deshalb auf einen Fremdspender zurückgegriffen werden musste. An der grossen Studie nahmen über 550 Patienten mit unterschiedlichen hämatologischen Malignomen teil (48% hatten eine akute myeloische Leukämie). 278 Patienten wurden für eine Knochenmarks-Transplantation randomisiert, 273 Patienten für eine periphere Stammzelltransplantation. Die mittlere Beobachtungszeit betrug drei Jahre.

Wie sich zeigte, offerierten beide Behandlungen die gleichen Überlebenschancen: 51% (Stammzellen) und 46% (Knochenmark) der Patienten überlebten zwei Jahre, statistisch kein Unterschied. In jeder Gruppe erlitten 28% der Patienten einen Rückfall. Auch die Rate akuter Graft-versus-Host-Reaktionen war identisch. Allerdings erlitten signifikant mehr Patienten (53% vs. 40%) eine chronische Graft-versus-Host-Erkrankung, wenn periphere Stammzellen transplantiert worden waren, berichtete Studienautor Claudio Anasetti vom Cancer Center and Research Institute in Tampa, Florida.

▼ WFR

Thromboseprophylaxe nach Knie- und Hüftersatz

Dabigatran ist Enoxaparin ebenbürtig

Eine gepoolte Analyse von vier grossen Studien zur Thromboseprophylaxe nach grossen orthopädischen Operationen zeigt die Gleichwertigkeit von Dabigatran und Enoxaparin bezüglich Wirksamkeit, Blutungsrisiko und kardiovaskulären Komplikationen.

In der Indikation Thromboseprophylaxe nach grossen orthopädischen Operationen an Knie und Hüfte ist das orale Dabigatran in vier Studien (RE-MODEL, RE-MOBILIZE, RE-NOVATE I und II) mit subkutanem Enoxaparin bei insgesamt mehr als 10'000 Patienten verglichen worden. Der direkte Thrombin-Inhibitor wird in dieser Indikation in der Regel in einer Dosierung von 220 mg/d eingesetzt. Bei älteren Patienten über 75 Jahren sowie bei Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion werden 150 mg/d empfohlen.

Eine Autorengruppe um M.H. Huo aus Dallas hat Wirksamkeit und Sicherheit aller vier Studien in einer Metaanalyse ausgewertet. Für die Wirksamkeit wurde dabei der Endpunkt schwere Thrombose oder Embolie sowie Thromboembolie-bedingte

Todesfälle gewählt. Diese „Ereignisse“ traten bei 2,8% unter Dabigatran 220 mg/d auf, bei 3,8% in der Dabigatran 150 mg/d-Gruppe, sowie bei 3,5% unter Enoxaparin. Schwere Blutungen waren bei 1,4% (Dabigatran 220 mg/d), 1,1% (Dabigatran 150 mg/d) und 1,3% (Enoxaparin) der Patienten zu beklagen. Die Unterschiede sind marginal.

Eine andere Arbeitsgruppe um B.I. Eriksson aus Göteborg hat in den gleichen vier Studien das Risiko der Patienten, ein akutes Koronarsyndrom zu erleiden, unter die Lupe genommen. Hintergrund war die Beobachtung in der bei Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführten RE-LY-Studie, in der unter Dabigatran im Vergleich zu Warfarin numerisch etwas mehr Herzinfarkte aufgetreten waren. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

In der nun durchgeführten Analyse der Studien zur Thrombose-Prophylaxe zeigten sich keinerlei Differenzen bei koronarschämischen Ereignissen zwischen den Dabigatran- und Enoxaparin-Gruppen.

▼ WFR



Real-World-Studie nach grossen Operationen

Faktor Xa-Inhibitor effektiver als andere Antithrombotika

In einer retrospektiven Real-World-Studie mit über 5000 konsekutiven, nicht vorselektierten Patienten war die Thrombembolie-Prophylaxe mit Rivaroxaban effektiver und sicherer als eine Prophylaxe mit Fondaparinux oder mit niedrigmolekularen Heparinen.

Patients mit grossen orthopädischen Operationen haben ein hohes Risiko für postoperative Thrombosen und benötigen daher dringend eine Thromboseprophylaxe. In klinischen Studien mit sorgfältig selektierten Patienten hat sich Rivaroxaban in dieser Indikation als effektiver erwiesen im Vergleich zu niedrigmolekularen Heparinen.

Autoren der Universität Dresden berichten nun über eine retrospektive Studie mit 5346 konsekutiven, nicht selektierten Patienten, die grossen orthopädischen Operationen unterzogen worden waren. 1055 Patienten hatten eine Thromboseprophylaxe mit Riva-

roxaban erhalten, 1683 Patienten mit niedermolekularem Heparin, und 2069 Patienten mit Fondaparinux.

Symptomatische venöse Thrombembolien erlitten 2,5% der Patienten unter Rivaroxaban, 3,9% der Patienten unter Heparin, und 5,5% der Patienten unter Fondaparinux. Vor allem distale Thrombosen traten unter Rivaroxaban seltener auf als unter den Vergleichspräparaten.

Chirurgische Revisionen waren bei 1,1% der Patienten mit Rivaroxaban, bei 4,7% der Patienten unter Heparin und bei 1,8% der Patienten unter Fondaparinux notwendig. Auch bei den Blutungskomplikationen schnitt Rivaroxaban (7,4%) signifikant besser ab als niedermolekulares Heparin (14,9%) oder Fondaparinux (11,1%). Fazit: Bei Alltagspatienten treten die Vorteile des modernen Antikoagulanz Rivaroxaban in der Thromboseprophylaxe noch deutlicher zu Tage als unter kontrollierten Studienbedingungen.

▼ WFR

5-Jahres-Daten der VISTA-Studie

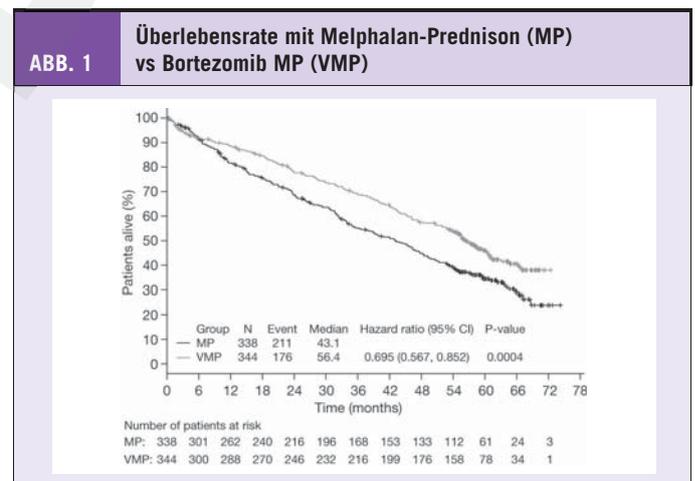
Bortezomib verbessert Überlebenaussichten bei Multiplem Myelom

In der First-Line-Therapie des Multiplen Myeloms verlängert die zusätzliche Therapie mit Bortezomib im Vergleich zu Melphalan plus Prednison allein die mediane Überlebenszeit um 13,3 Monate, ohne das Risiko für Zweittumoren zu erhöhen.

In der sog. VISTA-Studie waren bei gut 650 Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom zwei Therapieschemata verglichen worden: Die Hälfte der Patienten erhielt Bortezomib-Melphalan-Prednison (VMP), die andere Hälfte erhielt nur Melphalan-Prednison (MP). Eingeschlossen wurden nur Patienten, die fit genug waren für eine Hochdosisbehandlung.

Bei einer ersten Auswertung zeigte sich eine Überlegenheit der Triple-Therapie in allen Wirksamkeitsparametern, insbesondere bei Ansprechraten, Zeit bis zur Progression, und dem Gesamtüberleben.

Nun wurden die finalen Ergebnisse nach einer medianen Nachbeobachtung von 60 Monaten vorgestellt. Diese Ergebnisse bestätigen die Überlegenheit der Tripletherapie auch langfristig: Das mediane Überleben wurde durch die zusätzliche Behandlung mit Bortezomib von 43,1 auf 56,4 verlängert. Nach fünf Jahren lebten noch 46% versus 34,4% der Patienten. Die Lebensverlängerung von im Median 13,3 Monaten ist etwa doppelt so lange wie jene 6,6 Monate, welche sich in einer Metaanalyse von sechs Phase-III-Studien abzeichne-



te, in denen die Behandlung von MP-Thalidomid versus MP alleine verglichen worden war. Die Lebensverlängerung war in allen Subgruppen konsistent, auch bei älteren Patienten über 75 Jahren oder mit mittelgradiger Niereninsuffizienz. Sekundäre Malignome traten unter der Tripletherapie nicht häufiger auf als in der Kontrollgruppe.

▼ WFR