Hämatologie: neue Therapieindikationen für neue Substanzen

Jakob R. Passweg, Dominik Heim, Lukas Graf, Dimitrios A. Tsakiris
Klinik für Hämatologie und Diagnostische Hämatologie, Universitätsspital, Basel

Im letzten Jahr ist im Gebiet der Hämatologie einiges an Fortschritt zu verzeichnen gewesen. Neue Therapie-Indikationen für neue Substanzen etablieren sich sowohl bei den hämatologischen Neoplasien wie auch im Gebiet der benignen Hämatologie mit den neuen Antikoagulantien. Hier seien einige der wichtigsten Studien zusammengefasst:

Neue Antikoagulantien für Patienten mit Vorhofflimmern

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein erhöhtes Schlaganfallrisiko, besonders wenn zusätzliche prädisponierende Faktoren vorliegen, wie zum Beispiel höheres Alter, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder ein bereits durchgemachter Schlaganfall. Bislang war für diese Patienten die Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Acenocoumarol, Warfarin) die Behandlung der Wahl [1]. Diese Form der Antikoagulation hat ein schmales therapeutisches Fenster, zeigt verschiedene Interaktion mit der Ernährung oder anderen Medikamenten und benötigt ein regelmässiges Monitoring.
Seit einigen Jahren durchlaufen neue orale Antikoagulantien, deren Aktivität direkt und gezielt gegen den aktivierten Faktor X oder Thrombin gerichtet ist, ein umfangreiches Studienprogramm. Diese neuen Medikamente haben alle den Vorteil, dass sie in einer fixen Dosierung appliziert werden können, ohne dass ein Monitoring notwendig ist.
Bereits 2009 wurden die Daten der RE-LY-Studie publiziert [2], welche für den direkten Thrombininhibitor Dabigatran (Pradaxa®) im Vergleich zu Warfarin mit Ziel INR 2–3 eine «non-inferiority» in der Dosierung 2× 110 mg/Tag und sogar eine «superiority» in der Dosierung 2× 150 mg/Tag für den primären Endpunkt arterielle Embolien zeigen konnte. Unter der niedrigeren Dosierung von Dabigatran traten zudem signifikant weniger schwere Blutungen und intrakranielle Blutungen auf als unter Warfarin.
Im Herbst 2011 wurden nun in kurzem Abstand die Daten für die beiden direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban (ROCKET-AF-Studie) und Apixaban (ARISTOTLE-Studie) für den Einsatz beim Vorhofflimmern veröffentlicht. Rivaroxaban (Xarelto®) wurde in der Dosierung von 1× 20 mg/Tag gegen Warfarin mit einem INR 2–3 verglichen und war in Bezug auf den primären Endpunkt «Stroke und arterielle Embolien» nicht unterlegen, eine Überlegenheit wurde allerdings knapp nicht erreicht. Blutungsereignisse waren in beiden Studienarmen gleich häufig, unter Rivaroxaban traten jedoch signifikant weniger intrakranielle und fatale Blutungen auf [3]. Das Apixaban (Eliquis®) wurde in der Dosierung 2× 5 mg/Tag gegen Warfarin mit einem INR 2–3 geprüft und zeigte dabei eine Überlegenheit in Bezug auf den primären Endpunkt «Stroke/arterielle Embolien» bei signifikant weniger schweren Blutungsereignissen [4].
Aufgrund unterschiedlicher Studienpopulationen und nicht identischer Studiendesigns dürfen die Studienresultate der neuen Antikoagulantien nicht direkt miteinander verglichen werden. Alle drei Substanzen haben letztlich ihre Wirksamkeit beim Vorhofflimmern klar gezeigt und werden deshalb in der Schweiz für diese Indikation die Zulassung erhalten.
Erfreulicherweise werden somit in Zukunft für die Antikoagulation beim Vorhofflimmern mehrere Alternativen zur Verfügung stehen. Dies stellt die Behandler allerdings vor neue Herausforderungen wie zum Beispiel die erschwerte Überwachung der Compliance (bei den Vitamin-K-Antagonisten via INR einfach möglich) und die vorläufig fehlende direkte Revertierbarkeit der neuen Antikoagulantien.

Chronische myeloische Leukämie und myeloproliferative Neoplasien

Die *chronische myeloische Leukämie* (CML) gehört zu den myeloproliferativen Neoplasien zusammen mit der Polycythaemia vera, der Essentiellen Thrombozytose und der Myelofibrose. Durch die Entdeckung des Philadelphia-Chromosoms, kodierend für eine abnorme Tyrosinkinase, welche durch die Translokation von genetischem Material von Chromosom 9 auf Chromosom 22 zustande kommt, nimmt die CML eine Sonderstellung ein. Für diese Krankheit wurde vor etwa 10 Jahren ein gezielter Tyrosin-Kinaseinhibitor (TKI), das Imatinib (Glivec®), entwickelt, welches die Behandlung revolutioniert hat. In neuen Studien ENEST [5] und DAISISION [6] wurde nun die Wirksamkeit der TKI der zweiten Generation getestet. Sowohl Nilotinib (Tasigna®) als auch Dasatinib (Sprycel®) führen bei Patienten mit CML in eine chronische Phase, also im Frühstadium der Erkrankung, zu einem raschen Ansprechen mit Normalisierung des Blutbildes, einer kompletten zytogenetischen Remission (Verschwinden des oben erwähnten Philadelphia-Chromosoms) und einer geringeren Rate an Transformation der CML in eine fortgeschrittene Phase. Bei einer Transformation beschleunigt sich der Krankheitsverlauf (akzelerierte Phase) und endet in der fast immer tödlichen Blastenkrise. Zurzeit wird disku-

Jakob R. Passweg

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

tiert, ob die TKI der 2. Generation Imatinib als Medikament der ersten Wahl bei Patienten mit neu diagnostizierter CML ablösen sollen.
Nachdem bei der CML eine genetische Aberration festgestellt werden konnte, welche für die Krankheit pathogenetisch verantwortlich war, ist bei den anderen klonalen *myeloproliferativen Neoplasien* intensiv gesucht worden. Bereits 2005 wurde die Mutation im Janus-Kinase-2-Gen beschrieben [7]. Von da an ging die Entwicklung sehr schnell, und 2010 wurde die erste grössere Studie mit einem JAK1- und JAK2-Inhibitor dem oral zu verabreichenden Ruxolitinib bei Patienten mit Myelofibrose publiziert [8]. Das eindrücklichste Resultat war der Rückgang der Splenomegalie bei diesen Patienten. Es ist offensichtlich noch viel zu früh, um ein Urteil über den Nutzen dieser neuen Medikamentenklassen zu fällen. Dennoch ist es ein erster Schritt in Richtung spezifisch wirkender Medikamente für diese Erkrankungen.

Lymphoide Neoplasien

Im Bereich der lymphoiden Neoplasien gibt es zahlreiche Neuigkeiten zu berichten, wir wollen uns hier auf einige Punkte beschränken.
Die *chronische lymphatische Leukämie* (CLL) ist im Alter eine oft relativ benigne verlaufende Erkrankung mit einer mittleren Lebenserwartung von mehreren Jahren. Subgruppen dieser Erkrankung haben aber einen wesentlich aggressiveren Verlauf, und auch jüngere Patienten erleben oft die fortgeschrittenen Phasen dieser Erkrankung mit Knochenmarksversagen, multiplen Infektionen, Autoimmunphänomena und Infiltraten verschiedener Organe.
Zur Behandlung dieser Erkrankung ist ein neuer Anti-CD20-monoklonaler Antikörper entwickelt worden (Ofatumumab [Arzerra®]), der bisher nicht direkt mit dem verfügbaren Antikörper, Rituximab (Mabthera®) verglichen worden ist. In Studien [9] zeigte Ofatumumab bei einem beträchtlichen Anteil der therapierefraktären Patienten ein Ansprechen. Demzufolge ist dieser Antikörper für die Indikation refraktäre CLL zugelassen worden. Bei Patienten mit Hochrisiko-CLL, definiert als therapierefraktärer Zustand oder CLL mit genetischen Aberrationen wie dem Verlust von 17p (langer Arm von Chromosom 17) oder Verlust von 11q (kurzer Arm von Chromosom 11), welche mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert sind, ist die Wertigkeit der allogenen Stammzelltransplantation untersucht worden [10]. Die Spender waren entweder passende Geschwister oder Fremdspender, die Patienten waren median 53 Jahre alt. Das langfristige Überleben der so behandelten Patienten betrug 65%, dies entspricht einer Prognoseverbesserung im Vergleich zu Daten aus der Literatur. In dieser Studie wurde kein Vergleichsarm geführt.
Zur Therapie des *Hodgkin-Lymphoms* ist ein neuer monoklonaler Antikörper entwickelt worden. Das CD30-Antigen, welches von den Reed-Sternberg-Zellen exprimiert wird, ist das Target dieses Antikörpers, welcher zur Erhöhung der Wirkung mit einer Tubulin-hemmenden Substanz, dem Monomethyl-Auristatin-E konjugiert ist [11]. Bei 45 Patienten, welche median bereits 3 verschiedene Therapien gehabt hatten, wurde bei der Hälfte der Patienten ein Ansprechen auf dieses Konjugat (Brentuximab [Vedotin]) beobachtet. Dies ist, falls erfolgreich weiterentwickelt, der erste monoklonale Antikörper mit signifikanter Wirkung bei dieser Erkrankung.
Das *Plasmazell-Myelom* ist eine Krankheit, die zu den lymphoiden Neoplasien gehört, der Plasmazelle entstammend. Die klinische Präsentation ist hingegen verschieden, mit Komplikationen bedingt durch Knochenmarksinfiltration, mit Zytopenien, aber auch mit Symptomen, welche durch die Paraproteine verursacht werden und mit erheblichen Skelettkomplikationen und Osteolysen. Eine gross angelegte britische Studie (1970 Patienten mit neu diagnostiziertem Plasmazell-Myelom) verglich randomisiert 2 Biphosphonate, das parenteral zu verabreichende Zolendronat (Zometa®) mit dem oralen Clodronate (Bonefos®). Die Studie zeigte, dass die Behandlung mit Zolendronat mit weniger Skelettmanifestationen assoziiert war, sowohl bei Patienten mit vorbestehendem Skelettbefall als auch bei Patienten ohne Skelettbefall zum Zeitpunkt der Diagnose [12]. Diese Behandlung führte aber auch zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um 5,5 Monate. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar, ausser der aseptischen Kiefernekrose, welche unter Zolendronat (4%) häufiger war als unter Clodronate (<1%). Diese Resultate lassen darauf schliessen, dass Biphosphonate eine antitumorale Aktivität aufweisen, welche über die Verhinderung von Skelettkomplikationen hinausgeht.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Jakob R. Passweg
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
Jpassweg[at]uhbs.ch

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Hämatologie: Neue Therapie-Indikationen für neue Substanzen /

Hématologie: Nouvelles indications thérapeutiques pour de nouvelles substances

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

1 Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Annals Int Med. 1999;131(7):492–501. Epub 1999/10/03. PubMed PMID: 10507957.

2 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139–51.

3 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883–91.

4 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981–92.

5 Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. Lancet Oncol. 2011;12(9):841–51.

6 Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010;362(24):2260–70.

7 Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med. 2005;352(17):1779–90.

8 Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. N Engl J Med. 2010;363(12):1117–27.

9 Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al; Hx-CD20–406 Study Investigators. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(10):1749–55.

10 Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Böttcher S, Busch R, Dietrich S, et al; German CLL Study Group. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. Blood. 2010;116(14):2438–47.

11 Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med. 2010;363(19):1812–21.

12 Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, Szubert AJ, Cocks K, Bell SE, et al; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2011;12(8):743–52.

13 Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, et al; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Study Group. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9757):1989–99. Epub 2010 Dec 3.