DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 39, S. 68; Ausgabe 09 / 2005

Hydroxyurea versus Anagrelid bei Hochrisikopatienten mit essentieller Thrombozythämie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Anagrelid, einer Substanz, die ursprünglich als Thrombozytenaggregationshemmer entwickelt wurde, gleichzeitig aber auch die Reifung der Megakaryozyten hemmt, wurde bisher nicht in randomisierten klinischen Studien untersucht (vgl. 1, 2). Anagrelid (Xagrid®) wurde Ende 2004 von der EMEA zur Verringerung der erhöhten Thrombozytenzahl bei Risikopatienten mit essentieller Thrombozythämie (ET) als sekundäre Therapie bei Unverträglichkeit bzw. nach unzureichendem Ansprechen auf die primäre Therapie zugelassen.

In einer in Großbritannien, Irland und Australien an insgesamt 138 Zentren durchgeführten offenen randomisierten klinischen Studie wurden 809 Patienten mit ET nach Randomisierung entweder mit Hydroxyurea plus Azetylsalizylsäure (ASS) (n = 404) oder Anagrelid plus ASS (n = 405) behandelt (3). Alle Patienten erfüllten Hochrisiko-Kriterien für das Auftreten thrombotischer oder hämorrhagischer Komplikationen (vgl. 2, 4). Die Patienten erhielten initial 0,5-1,0 g/d Hydroxyurea bzw. 0,5 mg Anagrelid zweimal täglich, wobei die Dosierung dieser beiden Substanzen angepasst wurde, um Thrombozytenwerte 400 x 10^9/l zu erreichen. Alle Patienten erhielten zusätzlich ASS in einer Dosierung von 75-100 mg/d. Kombinierter primärer Endpunkt dieser Studie war das Auftreten einer arteriellen oder venösen Thrombose, schwerer Hämorrhagien bzw. Tod infolge von Thrombose oder Hämorrhagien. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum ersten Auftreten thrombotischer oder hämorrhagischer Ereignisse, die Zeit bis zum Tod, die Häufigkeit einer Transformation der ET in eine Myelofibrose, akute myeloische Leukämie oder Myelodysplasie und die Kontrolle der Thrombozytenwerte. Der Hersteller Shire stellte Anagrelid zu einem günstigeren Preis für diese Studie zur Verfügung, war aber weder bei Planung noch Auswertung dieser Studie beteiligt. Die Studie wurde nach ca. sechs Jahren Laufzeit im September 2003 vorzeitig beendet, da nach mehreren Zwischenanalysen signifikante Unterschiede u. a. im Auftreten vaskulärer Ereignisse, der Transformation in eine Myelofibrose und schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) zu Ungunsten von Anagrelid beobachtet worden waren.

Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 39 Monaten wurde unter Hydroxyurea bei 36 und unter Anagrelid bei 55 Patienten der primäre Endpunkt der Studie erreicht (Odds Ratio 1,57; p = 0,03). Auch hinsichtlich der meisten sekundären Endpunkte unterschieden sich Hydroxyurea und Anagrelid signifikant. Arterielle Thrombosen (17 versus 37 Patienten; p = 0,004), insbesondere transiente ischämische Attacken, und schwere Hämorrhagien (8 versus 22; p = 0,008) traten unter Anagrelid signifikant häufiger als unter Hydroxyurea auf. Demgegenüber wurden venöse Thromboembolien signifikant seltener unter Anagrelid beobachtet (14 versus 3; p = 0,006). Das geschätzte Risiko für die Transformation in eine Myelofibrose fünf Jahre nach Beginn der Studie betrug 2% für die

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Hydroxyurea- und 7% für die Anagrelid-Gruppe (p = 0,01). Signifikante Unterschiede im Auftreten einer Myelodysplasie oder akuten myeloischen Leukämie wurden zwischen beiden Gruppen nicht beobachtet. Auch die Kontrolle der Thrombozytenwerte war in beiden Gruppen vergleichbar. Signifikant mehr Patienten in der Anagrelid-Gruppe beendeten vorzeitig die Therapie mit dieser Substanz wegen UAW (88 versus 43 in der Hydroxyurea-Gruppe; p 0,001). Nicht-thrombotische kardiovaskuläre Ereignisse (insbesondere Palpitationen), gastrointestinale Nebenwirkungen (insbesondere Diarrhö und abdominelle Schmerzen), nicht-kardial bedingte Ödeme, Kopfschmerzen und konstitutionelle Symptome traten signifikant häufiger nach Anagrelid auf. UAW an der Haut (insbesondere Ulzera im Bereich des Mundes und der Beine) wurden signifikant häufiger nach Hydroxyurea beobachtet. Die bessere Wirksamkeit von Hydroxyurea hinsichtlich Vermeidung arterieller Thrombosen, die bei ET häufiger als venöse Thrombosen ein klinisches Problem sind, wird von den Autoren dieser Studie und auch in einem begleitenden Leitartikel (2, 5) auf die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen von Hydroxyurea bzw. Anagrelid zurückgeführt. Die myelosuppressive Wirkung von Hydroxyurea bewirkt neben der Kontrolle der Thrombozytenwerte auch eine Verminderung der Leukozyten und Erythrozyten, Zellreihen mit zunehmender pathophysiologischer Bedeutung für die Entstehung von Thrombosen, und beeinflusst die Funktion der Endothelzellen.

Fazit: Diese große, vom Medical Research Council initiierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Hydroxyurea plus ASS versus Anagrelid plus ASS bei ET ist ein sehr gutes Beispiel für klinisch relevante Versorgungsforschung, die unabhängig von der pharmazeutischen Industrie zu wichtigen Ergebnissen geführt hat. Auf Grund dieser Studie gilt heute die Kombination von Hydroxyurea plus niedrig dosierter ASS als Standard für die Behandlung von Patienten mit ET, bei denen ein hohes Risiko für thrombotische oder hämorrhagische Komplikationen besteht. Bei Patienten mit Kontraindikationen für oder Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Hydroxyurea ist ein Therapieversuch mit Anagrelid gerechtfertigt. Die Patienten müssen zuvor über das gehäufte Auftreten insbesondere kardiovaskulärer und gastrointestinaler UAW informiert werden. Über die Kombination von Anagrelid plus ASS sollte wegen des erhöhten Blutungsrisikos individuell entschieden werden.

Literatur

1. AMB 1998, **32**, 29b.
2. AMB 2001, **35**, 29a.
3. Harrison, C.N., et al.: N. Engl. J. Med. 2005, **353**, 33.
4. AMB 2003, **37**, 93a.
5. Barbui, T., und Finazzi, G.: N. Engl. J. Med. 2005, **353**, 85.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.