

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie
für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

22. Jahrgang
Heft 8
August 2004

Herausgegeben von H. C. Diener · K. Kochsiek · E. Mutschler · J. Schölmerich · C. Unger

Anagrelid zur Behandlung der primären Thrombozythämie

Pharmakologie und klinische Anwendung

Petro E. Petrides, München

Sonderdruck aus Arzneimitteltherapie 2004;22:225–235

Anagrelid zur Behandlung der primären Thrombozythämie

Pharmakologie und klinische Anwendung

Petro E. Petrides, München

Seit dem ersten Bericht über seine Wirksamkeit im Jahre 1988 hat sich Anagrelid als Substanz zur Behandlung primärer Thrombozythämien etabliert. Anagrelid wirkt selektiv auf Megakaryozyten und führt bei über 80 % der Patienten zu einer Normalisierung der Thrombozyten-Werte. Eine Reihe nicht kontrollierter klinischer Studien hat die Wirksamkeit belegt und zur Zulassung der Substanz in den USA und verschiedenen Ländern der EU geführt. Anagrelid senkt nicht nur die Thrombozyten, sondern reduziert auch thromboembolische Komplikationen. Bei einschleichender Dosierung wird die Substanz gut toleriert, bei Langzeitanwendung (länger als acht Jahre) ist sie nicht leukämieerregend. Vorsicht ist beim Einsatz von Anagrelid bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren geboten. Wie sicher und effektiv Anagrelid im Vergleich mit Hydroxyharnstoff ist, wird gegenwärtig in einer prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie, in der beide Substanzen direkt miteinander verglichen werden, ermittelt (ANAHYDRET-Studie).

Arzneimitteltherapie 2004;22:225-35.

1. Einführung

Vor einem Jahrzehnt wurde bereits in der Arzneimitteltherapie auf erste therapeutische Erfahrungen mit der Substanz Anagrelid hingewiesen (Abb. 1) [73]. Nachdem dem Wirkstoff ursprünglich aufgrund von In-vitro-Untersuchungen eine antiaggregierende Wirkung auf Thrombozyten zugeschrieben worden war, zeigten Versuche am Menschen, dass er unter In-vivo-Bedingungen nur bei sehr hoher Dosierung einen Einfluss auf die Thrombozytenfunktion hat, in niedrigen Dosen aber einen schnellen Abfall der Thrombozytenzahl im Blut verursacht. Dies war Anlass für die Durchführung einer Reihe klinischer Studien, die zur Zulassung des Präparats in den USA und Kanada unter dem Namen Agrylin®, in der Schweiz unter dem Namen Xagrid® und in Österreich

und anderen Staaten der EU unter der Bezeichnung Thromboreductin® geführt haben. Die Präparate sind pharmakodynamisch äquivalent [6]. In Deutschland ist Anagrelid (noch) nicht zugelassen. Da aber in Deutschland inzwischen über 1 000 Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen mit Anagrelid behandelt werden, soll in dieser aktuellen Übersicht der derzeitige Stand des Wissens dargestellt werden.

2. Pharmakologie

2.1. Wirkungsmechanismus von Anagrelid

2.1.1. Thrombozyten-antiaggregierende Eigenschaften bei Versuchstieren und beim Menschen

Erstmalig wurde im Jahr 1979 in Tierversuchen eine antiaggregierende Wirkung von Anagrelid beobachtet: Unter In-vitro-Bedingungen hemmt die Substanz dosisabhängig die ADP- oder Kollagen-induzierte Aggregation von Thrombozyten in thrombozytenreichem Plasma [35]. Dieselbe Wirkung war auch beim Menschen nachweisbar, was in der Folge von anderen Autoren

bestätigt wurde [23]. Unter diesen Versuchsbedingungen wird die Aktivität von Anagrelid selbst und/oder Anagrelid-Metaboliten getestet, die theoretisch unter dem Einfluss von Enzymen des Plasmas oder der Thrombozyten entstehen könnten. Biologisch aktive Metaboliten, die im Darm oder durch den Leberstoffwechsel entstehen, werden in diesem System nicht erfasst. Die Wirkung auf die Thrombozytenaggregation kommt über eine Hemmung einer Typ-III-Phosphodiesterase mit konsekutivem cyclo-AMP-Anstieg zustande, welches die Proteinkinase A aktiviert und damit die für die Plättchenaggregation erforderlichen Ca-Flüsse blockiert [40, 100, 107, 113]. Ähnliche Wirkungen auf die Plättchenaggregation fanden sich auch bei aggregometrischen Messungen nach der oralen Einnahme einer täglichen Gesamtdosis von 6 und 8 mg bei Freiwilligen [26]. Anagrelid hemmt auch die Freisetzung von Arachidon-

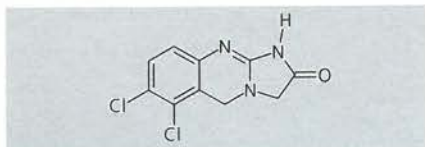


Abb. 1. Strukturformel von Anagrelid

Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Petro E. Petrides,
Schwerpunktpraxis für Hämatologie und Onkologie,
Zweibrückenstr. 2, 80331 München,
E-Mail: petrides@onkologiemuenchen.de

säure-Metaboliten aus menschlichen Thrombozyten nach Stimulation mit Thrombin [24].

Am Gesamtblut oder plättchenreichen Plasma von Patienten mit myeloproliferativen Syndromen führt Anagrelid dagegen nicht zu einer Veränderung der spontanen oder induzierten Plättchenaggregation [7]. Darüber hinaus soll auch die In-vivo-Thrombozytenfunktion nicht beeinträchtigt sein, da die Blutungszeit durch eine Behandlung mit Anagrelid (4–6 mg/Tag, untersucht nach 4–10 Tagen Therapie) nicht verändert wird [7].

Bei Ratten führt die Gabe von Anagrelid in einem Koronarstenosemodell zu einer Prävention von Myokardinfarkten [27].

2.1.2. Thrombozyten senkende Eigenschaften beim Menschen

Beim Menschen, nicht aber bei Versuchstieren, verursacht Anagrelid eine Thrombozytopenie [5, 12, 89, 114]. Auch in der Zellkultur ist die Wirkung Spezies-spezifisch: die Substanz hemmt die Reifung und damit Größe und Ploidie von Megakaryozyten [45, 58, 108]. Der eigentliche molekulare Mechanismus ist noch nicht bekannt (siehe unten).

In einer Doppelblindstudie mit gesunden Versuchspersonen wurde neben dem Thrombozytenabfall eine leichte Verkürzung der Thrombozytenüberlebensdauer (von 8,4 auf 7,8 Tage) beobachtet; Einflüsse auf Quick-Wert, PTT, Blutungszeit, Hämoglobin, Retikulozyten, Leukozyten oder Differenzialblutbild wurden nicht gesehen [5].

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Anagrelid kommt es etwa vier bis acht Tage nach Absetzen zu einem Wiederanstieg der Thrombozyten mit überschießender Reaktion (Rebound-Thrombozytose).

2.1.3. In-vivo-Wirkungen von Anagrelid bei Patienten mit Thrombozythämien

Bellucci et al. [9] beobachteten, dass bei drei unter Anagrelid-Therapie untersuchten Patienten mit primärer Thrombozythämie (PT) das Plättchenvolumen anstieg. Ein solcher Effekt wird nicht

unter Behandlung mit Hydroxyharnstoff oder Interferon-alfa beobachtet. Das in den Plättchen der Patienten erhöhte Membranprotein Glykoprotein IV (CD36) persistierte nach Normalisierung der Plättchenwerte (Abnahme auf 327 000/μl bzw. 492 000/μl oder 334 000/μl). Auch das Fehlen einer Aggregation auf Gabe von Adrenalin und der Nachweis einer abnormen Thrombospondinbande waren nach Anagrelid-Therapie nicht aufgehoben. Daraus schlossen die Autoren, dass Anagrelid zwar die Thrombozytenzahl effektiv senkt, dass aber funktionelle oder biochemische Veränderungen nicht beeinflusst werden, was ein residuelles Thromboserisiko unter Anagrelid-Behandlung erklären könnte.

Lev et al. [57] untersuchten bei 16 Patienten mit PT die Plasmakonzentrationen von TGFβ, PDGF und bFGF vor Therapie und nach Normalisierung der Thrombozytenwerte. Die Plasmaspiegel aller drei Zytokine waren bei allen Patienten erhöht. Nach Normalisierung der Thrombozytenspiegel blieben die Plasmaspiegel von TGFβ und bFGF erhöht, was für eine Beteiligung dieser Zytokine an der Entstehung der PT spricht. Die Konzentrationen dieser Mediatoren in den Thrombozyten waren entweder normal (TGFβ), erhöht (bFGF) oder auch erniedrigt (PDGF).

Laguna et al. [54] analysierten die Plasmaspiegel von Thromboxan B₂ und PDGF bei 17 PT-Patienten: die Thromboxanspiegel waren erhöht und normalisierten sich unter Therapie. Die PGDF-Spiegel waren dagegen erniedrigt, durch die Therapie aber nicht weiter beeinträchtigt.

Tomer [118, 119] untersuchte die In-vivo-Megakaryozytopoiese bei zehn Patienten mit PT vor und unter Therapie mit Anagrelid. Unter Verwendung der Flusszytometrie wurde die Megakaryozytopoiese an aspiriertem Knochenmark quantifiziert. Unter der Therapie nahm die Zahl der Megakaryozyten (identifiziert über den Linienmarker CD41 [GPIIb]) im Knochenmark ab, ebenso ihr Durchmesser von 46 auf 40 μm, ihr Volumen von 48 auf 34 × 10³ μm³, ihre Ploidie von 32N (mit einzelnen 64- und

128N-Formen) auf die normale 16N-Ploidie. Damit wurde die Megakaryozytenmasse insgesamt um 66 % reduziert, was mit dem Abfall des Thrombozytenspiegels korrelierte. Diese Ergebnisse bestätigten die an der Zellkultur erhobenen Befunde, nach denen Anagrelid den Thrombozytenspiegel durch Hemmung der Megakaryozytenhyperproliferation und -differenzierung hemmt.

Thiele et al. [116, 117] untersuchten bei zehn Patienten mit idiopathischer Myelofibrose (IMF) und fünf Patienten mit PT immunhistochemisch und morphometrisch die Megakaryozytopoiese (identifiziert über den Differenzierungsmarker CD61a). Danach war die Reduktion der Megakaryozytopoiese durch Anagrelid auf eine spezifische Arretierung in der Entwicklung der Megakaryozytopoiese zurückzuführen. Beobachtet wurde eine signifikante Linksverschiebung mit vermehrtem Auftreten von diploiden 2N-Promegakaryoblasten und Megakaryoblasten (Abb. 2). Die Gesamtzahl aller CD61a-positiven Megakaryozyten war nicht verändert. Ein Einfluss von Anagrelid auf die Faserbildung bei der PT oder IMF war nicht nachzuweisen.

Yoon et al. [129] untersuchten in einer prospektiven Studie bei Patienten mit IMF mögliche Knochenmarksveränderungen unter Anagrelid-Behandlung durch sequenzielle Biopsien: sie beobachteten einen Anstieg der Megakaryozytenzahl (identifiziert über den Nachweis des sog. UEA-1-Antigens) und eine Linksverschiebung. Die Konzentration von PDGF und TGFβ wurde nicht beeinflusst, was möglicherweise auch den fehlenden (hemmenden) Einfluss auf die Markfibrose erklärt (Beobachtungsdauer bis zu 4 Jahren).

2.1.4. Nichthämatologische Wirkungen

Im Tierexperiment entfaltet Anagrelid außerdem eine positiv inotrope und vasodilatatorische Wirkung [48]. Beim Menschen kann die Einleitung einer Behandlung mit Anagrelid zu einem Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks führen, welcher unter der Erhaltungstherapie wieder auf

den Ausgangswert ansteigt [103]. Ein Teil der Nebenwirkungen von Anagrelid ist auf diese Wirkungen zurückzuführen (s. u.).

2.2. Pharmakokinetik

2.2.1. Bioverfügbarkeit und Eliminationsdauer

Die orale Zufuhr einer radioaktiven (100 μ Ci der 14 C-markierten Substanz) Testdosis von 1 mg führt bei nüchternen gesunden Freiwilligen zu einem raschen Anstieg des Anagrelid-Plasmaspiegels mit einem Gipfel nach einer Stunde (3 ng/ml), einem relativ schnellen Abfall innerhalb von sechs bis acht Stunden und einem langsamen Abfall auf etwa 10 % des Maximalwerts innerhalb von 24 Stunden [38, 79]. Diese Beobachtung war Grundlage der ursprünglichen Empfehlung, die Tagesdosis auf drei Einzelgaben zu verteilen. Die geschätzte terminale Eliminations-Halbwertszeit betrug etwa drei Tage.

Eine Nahrungsaufnahme verlangsamt die Resorption von Anagrelid mit einer konsekutiven Verlängerung der Plasmahalbwertszeit. Die klinische Erfahrung mit Anagrelid in therapeutischen Dosen bei Patienten zeigt aber, dass die Wirksamkeit durch Nahrungszufuhr nicht beeinflusst wird.

2.2.2. Metabolismus und Ausscheidung

Die Ausscheidung der Radioaktivität erfolgt vorwiegend renal, das heißt innerhalb von sechs Tagen werden etwa 75 % der Radioaktivität in den Urin und etwa 10 % aus der Leber über die Galle in den Stuhl ausgeschieden. Mindestens vier verschiedene Metaboliten (2 „Major“ Metaboliten mit 44 bzw. 24 % und zwei „Minor“ mit 7 bzw. 2 %) sind im Urin mit der Umkehrphasen-HPLC nachweisbar (allerdings sind in der Originalarbeit keine Chromatogramme gezeigt), Anagrelid selbst macht nur noch etwa 1 % der in den Urin ausgeschiedenen Aktivität aus [38].

Vergleicht man diese Verteilung der Urin-Metaboliten mit der bei Hunden, Affen und Ratten, so ergeben sich gravierende Unterschiede: während die Gesamtaktivität beim Affen ähnlich ist



Abb. 2. Der Promegakaryoblast ist der erste morphologisch erkennbare Megakaryozyten-Vorläufer im Knochenmark. Megakaryoblasten haben einen Durchmesser von 15 bis 50 μ m mit großen ovalen Kernen (mit 2 Chromosomensätzen = 4N) und einem basophilen Zytoplasma ohne Granula. Promegakaryozyten sind 20 bis 80 μ m im Durchmesser und besitzen sich entwickelnde Granula. Megakaryozyten sind bis 150 μ m groß, machen eine Endomitose durch und werden durch repetitive DNS-Replikation ohne Zellteilung polyploid. Die meisten Megakaryozyten weisen 8 Chromosomensätze (= 16N) auf. Zytokine wie Interleukin 3 und Thrombopoietin (TPO) sind an der Entwicklung des Megakaryozyten beteiligt.

(64 %), ist sie bei Hunden und Ratten wesentlich niedriger (35 bzw. 42 %). Darüber hinaus ist die quantitative Verteilung von Spezies zu Spezies sehr verschieden, was die fehlende Plättchen-reduzierende Aktivität bei Tieren erklären könnte [32]. Es ist bisher noch unbekannt, ob einzelne der Metaboliten noch biologische Aktivität besitzen.

Lane et al. [55] haben einen als FL603 bezeichneten wasserlöslichen Metaboliten isoliert, der die Imidazol-Seitenkette nicht mehr aufweist und im Gegensatz zur Muttersubstanz gut wasserlöslich sein soll (Abb. 3). Die Arbeit enthält allerdings keinerlei Angaben darüber, ob der Metabolit einer der Substanzen im Urin entspricht (s. o.) und wie er isoliert wurde.

Die intraperitoneale Injektion von FL603 bei Balbc-Mäuse führt zu einem dosisabhängigen Abfall der zirkulierenden Thrombozytenspiegel. Wenn der Metabolit bei Mäusen wirkt, sollte er bei diesen normalerweise nicht gebildet werden. Unter In-vitro-Bedingungen inhibiert der Metabolit die Megakaryozytenreplikation und -reifung (mit 50fach höherer Potenz als Anagrelid), ohne die ADP-induzierte Plättchenaggregation zu beeinflussen.

Von Erusalimski et al. [29, 30] wird der Wirkungsmechanismus von Anagrelid

über einen humanspezifischen Metaboliten jedoch in Frage gestellt. Sie konnten die Aktivität der Substanz auf Megakaryozyten und bei Mäusen nicht bestätigen und wiesen FL603 auch bei Ratten, Hunden und Kaninchen in signifikanten Mengen nach. Sie favorisieren daher die von McCarty aufgestellte Hypothese, nach der die Spezifität von Anagrelid auf den c-mpl-Rezeptor zurückzuführen ist, der beispielsweise bei Menschen und Mäusen nur 10 % Homologie aufweist. In In-vitro-Experimenten hemmt Anagrelid die Thrombopoietin(TPO)-stimulierte Proliferation von Megakaryoblasten, die mit dem humanen c-mpl-Rezeptor, aber nicht in denen, die mit dem Mause-Gen transfiziert waren [60]. Von Rafil und Lane [92] wird diese Argumentation in einer direkten Antwort in Abrede gestellt.

Da Anagrelid und seine Metaboliten mit HPLC-Methoden identifiziert [38] und mit gaschromatographischen/

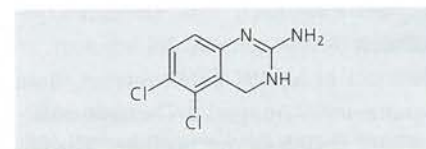


Abb. 3. Struktur des Anagrelid-Metaboliten FL603

Tab. 1. Klinische Anagrelid-Studien von 1988 bis 2001

Autoren	Titel der Arbeit	Quelle
Silverstein MN, Pettit RM, Solberg LA, et al.	Anagrelide: a new drug for treating thrombocytosis	N Engl J Med 1988;318:1292 [103]
Anagrelide study group	Anagrelide, a therapy for thrombocythemic states	Am J Med 1992;92:69 [2]
Pettit R, Silverstein M, Petrone M	Anagrelide for control of thrombocythemia in polycythemia and other MPDs	Sem Hematol 1997;34:51 [72]
Balduini CL, Bertolino G, Noris P, Ascarì E	Effect of anagrelide on platelet count and function in patients with thrombocytosis and myeloproliferative disorders	Hematologica 1992;77:40 [7]
Mazzuconi MG, DeSanctis V, Christolini A, et al.	Therapy with anagrelide in patients affected by essential thrombocythemia	Hematologica 1992;77:315 [59]
Petrides PE, Beykirch MK, Trapp OM	Anagrelide, a novel platelet lowering option in essential thrombocythemia	Eur J Hematol 1998;61:71 [81]
Trapp OM, Beykirch MK, Petrides PE	Anagrelide for treatment of patients with CML and a high platelet count	Blood Cells Mol Dis 1998;24:9 [121]
Burkhard R, Adam H, Widmer L, Honegger HP	Anagrelid zur Kontrolle der myelo-proliferativen Thrombozythämie	Schweiz Med Wschr 1998;125:1808 [20]
Mills AK, Taylor KM, Wright S, Bunce I, et al.	Efficacy, safety and tolerability of anagrelide in the treatment of essential thrombocythemia	Austr NZ J Med 1999;29:29 [63]
Laguna MS, Kornblihtt LI, Marta RF, Molinas FC	Effectiveness of anagrelide in the treatment of symptomatic patients with essential thrombocythemia	Clin App Thrombos Hemostasis 2000;6:157 [53]
Knutsen H, Hysing J	Anagrelide ve primaer trombocytemi	Tidsskr Nor Lageforen 2001;212:1478 [50]

massenspektrometrischen Analysen identifiziert werden können [49], ist es unbefriedigend, dass bisher Muttersubstanz und Derivate für ein besseres Verständnis wichtiger Fragestellungen noch nicht bestimmt worden sind. Zu diesen Fragestellungen zählen eine primäre Resistenz gegenüber dem Medikament, individuelle Dosierfordernisse, die Verstoffwechselung des Medikaments oder auch die Frage, welche Nebenwirkungen auf welche Metaboliten zurückzuführen sein könnten.

2.2.3. Elimination bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Da die Verstoffwechselung von Anagrelid in der Leber und die Ausscheidung primär über die Nieren erfolgt, könnten Erkrankungen dieser Organe die Ausscheidung verzögern. Patienten mit Störungen der Nieren- oder Leberfunktion sollten daher sorgfältig auf Anzeichen einer möglicherweise auftretenden Überdosierung beobachtet werden und die Dosis von Anagrelid gegebenenfalls vermindert werden.

2.2.4. Elimination bei älteren Patienten

Möglicherweise ist die Ausscheidung bei älteren Patienten vermindert und die Halbwertszeit verlängert. Ältere Patienten sollten deshalb sorgfältig auf An-

zeichen einer möglicherweise auftretenden Überdosierung beobachtet werden.

2.3. Toxikologische Eigenschaften

2.3.1. Toxizität im Tierexperiment

Im Tierexperiment waren maximal verabreichte Dosen nicht letal, bei den Nagetieren führten sie zu erhöhter motorischer Aktivität, erhöhter Herzfrequenz und erniedrigtem Blutdruck, bei Affen zu weichem Stuhl und verringerter Nahrungszufuhr [32].

2.3.2. Mutagenes Potenzial/Reproduktionstoxizität

Anagrelid ist nicht mutagen im Ames-Test, im menschlichen Lymphozyten-Chromosomen-Aberrationstest [32] oder in Mäuse-Lymphomzellen [6]. Ein leukämogener Effekt von Anagrelid wurde bisher nicht beobachtet. Teratologische Studien sind bei Ratten und Kaninchen durchgeführt worden. Bei weiblichen Ratten beeinträchtigt Anagrelid die Implantation und die Entwicklung der Schwangerschaft.

2.3.3. Plazentagängigkeit

Aufgrund seiner niedrigen relativen Molekülmasse muss mit einer diaplazentaren Passage von Anagrelid gerechnet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Einnahme von Anagrelid Kontrazeptiva verwenden.

Das Medikament sollte auch nicht von stillenden Müttern eingenommen werden.

3. Klinische Anwendungen

Tabelle 1 zeigt die neun klinischen Studien mit Anagrelid, die in angesehenen Zeitschriften von 1988 bis 2001 veröffentlicht worden sind. Bei allen handelt es sich um nicht kontrollierte, nicht vergleichende Studien, die in den Vereinigten Staaten von Nordamerika, Deutschland, Italien, Schweiz, Australien, Norwegen und Argentinien durchgeführt worden sind [84]. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse der einzelnen Studien diskutiert.

3.2. Der initiale Silverstein-Report

Ende der 80er Jahre berichtete Silverstein über die Ergebnisse der ersten Phase-II-Studie bei 20 Patienten mit Thrombozytenwerten von über 900 000/ μ l (**Tab. 2**) [103]. In dieser Studie wurde eine hohe Induktionsdosis von Anagrelid verabreicht (8 mg/Tag). Ein hämatologisches Ansprechen war als ein Abfall des Thrombozytenwerts auf weniger als 50 % des Ausgangswerts definiert: nur zwei Patienten mit PT sprachen nicht an (2/17 = 11 %), das heißt, sogar mit Tagesdosen von 10 mg wurden keine normalen Thrombozytenwerte erreicht.

Typischerweise fiel der Thrombozytenwert etwa ab dem 5. Tag und lag innerhalb von zwei Wochen im Normbereich, wenn die Patienten als Responder galten. Die Erhaltungsdosis betrug 1 bis 4 mg/Tag.

Nebenwirkungen wurden bei sechs Respondern beobachtet, das heißt Übelkeit, Blähungen oder Kopfschmerzen während der Induktionsphase. Diese Symptome verschwanden, wenn die Anagrelid-Dosis auf die Erhaltungsdosis reduziert wurde. Da Anagrelid bei einer Tagesdosis von 20 mg bei normalen Freiwilligen einen Blutdruckabfall hervorruft [48], wurde der Blutdruck sorgfältig beobachtet: Während der Induktionsphase fielen der diastolische und systolische Blutdruck um etwa einen Durchschnittswert von 5 mm Hg. Bei einer Erhaltungsdosis von bis zu 4 mg pro Tag stieg der Blutdruck bei allen Patienten wieder in den Normbereich. Diese kleine Studie zeigte auch bereits, dass bestimmte Individuen primär auf Anagrelid refraktär sind.

3.2. Die Ergebnisse der Anagrelid-Studiengruppe

Ausgehend von diesen ermutigenden Daten wurde eine größere Studiengruppe gebildet, von der 333 Patienten eingeschlossen wurden; weitere 244 Patienten wurden auf so genannter Compassionate-use-Basis behandelt (Tab. 2). Die Daten für beide Patientengruppen wurden gepoolt und als Erfahrungsbericht publiziert [2]. Von diesen Patienten waren 504 (87 %) zuvor unzureichend mit anderen Modalitäten behandelt worden. In einer Dosierung von 2 bis 4 mg pro Tag führte Anagrelid zu einem Abfall des Thrombozytenwerts auf mindestens 50 % oder weniger als 600 000/ μ l für mindestens 28 Tage bei 396 von 424 (93 %) auswertbaren Patienten. Die longitudinale Evaluierung der Plättchenzahlen zeigte für alle Responder einen anhaltenden Abfall im Vergleich zu den Ausgangswerten. Zur gleichen Zeit wurden ein Anstieg der Leukozytenwerte und ein Abfall der Hämoglobinwerte beobachtet. 95 % sprachen auf eine Dosis von 4 mg pro Tag oder weniger an. Die mittlere Dauer der Therapie betrug

Tab. 2. Überblick über die klinischen Studien (Zahl der Patienten, Geschlecht, Altersverteilung, Art der chronisch myeloproliferativen Erkrankung; PT = primäre Thrombozythämie, PV = Polycythaemia vera, CML = chronisch-myeloische Leukämie)

Studie	Gesamt [n]	Weiblich/männlich	Mittleres Alter [Jahre]	PT	PV	CML	Andere
USA-I	20	13/7	55 (25–83)	17	2	1	0
USA-II (I+II)	577	339/238	61	335	68	114	60
USA-III (II+III)	942	556/386	58	546	113	179	108
Italien I	8	4/4	60	5	0	2	1
Italien II	20	12/8	33	20	0	0	0
Deutschland I	48	27/21	54	48	0	0	0
Deutschland II	12	5/7	58	0	0	12	0
Schweiz	6	3/3	48	2	3	1	0
Australien	16	12/4	58	16	0	0	0
Argentinien	17	12/5	34	17	0	0	0
Norwegen	10	6/4	< 60	10	0	0	0
Gesamt	1 079	637/442		664	116	194	109

5,6 Monate bis zu einem Maximum von 61 Monaten. Die Erhaltungsdosis betrug 1,7 bis 2,8 mg pro Tag.

3.3. Die 942-Patienten-Analyse der Mayo-Klinik

Im Jahr 1997 wurde durch die Mayo-Gruppe eine Aktualisierung dieser Studie veröffentlicht, die 942 Patienten mit myeloproliferativer Thrombozythämie einschloss (Tab. 2). Diese Patienten waren mindestens vier Jahre behandelt worden [72].

Die Ansprechraten waren geringer als in der vorhergehenden Analyse, was die Autoren auf mehr als 200 Patienten zurückführten, die durch Ärzte mit geringerer Erfahrung mit diesem Medikament behandelt worden waren. Die Ansprechraten in der Mayoklinik waren höher, sie betrugen 85 % bei Polycythaemia vera (PV), 94 % bei PT und 95 % in der übrigen Gruppe.

3.4. Die erste italienische Studie (Pavia)

Im Jahre 1992 berichtete die Gruppe von Balduini aus Pavia über acht Patienten, die mit Anagrelid behandelt worden waren (Tab. 2) [7]. Bei fünf der acht Patienten führte Anagrelid zu einer anhaltenden Reduktion der Thrombozytenspiegel auf unter 500 000/ μ l. Vier Patienten wiesen einen Hämoglobinabfall von mehr als 1 g/dl innerhalb von 45 Tagen Therapie auf, bei einem Patienten wurde ein Abfall von 4,4 g/dl nach

vier Monaten Therapie beobachtet, nach Absetzen von Anagrelid stieg der Wert wieder in den Normbereich (Ursachen unklar). Andere Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (bei fünf Patienten), Palpitationen/Tachykardien (vier Patienten), Übelkeit (zwei Patienten) und Diarrhö (drei Patienten).

3.5. Die zweite italienische Studie (Rom)

Ebenfalls im Jahr 1992 berichteten Mazzuconi et al. [59] über ihre Erfahrungen (Tab. 2). Anagrelid wurde mit einer niedrigen Induktionsdosis von 1 mg pro Tag verabreicht und die Dosis um 0,5 mg pro Woche erhöht, bis ein hämatologisches Ansprechen erreicht war. Die Thrombozytenwerte wurden während der Induktions- und Erhaltungphase bestimmt. Ziel der Studie war, die individuelle Verträglichkeit von Anagrelid zu ermitteln und die minimale tolerierte Dosis mit therapeutischer Effektivität herauszufinden. Fünf Patienten zeigten PT-assoziierte Symptome wie Kopfschmerzen (2), Skotome (1), Parästhesien (1) oder Raynaud-ähnliche Beschwerden (1). Anagrelid führte zu einer anhaltenden Reduktion der Thrombozytenwerte unter 500 000/ μ l bei 13 der 19 auswertbaren Patienten (68 %). Die mittlere Zeit bis zum hämatologischen Ansprechen betrug fünf Monate (1 bis 24 Monate), was überrascht und nicht allein auf die sehr niedrig gewählte Induktionsdosis zurückzuführen

sein dürfte. Drei Patienten (16 %) zeigten einen stabilen Thrombozytenabfall unter 600 000/ μ l mit einer mittleren täglichen Dosis von 2,3 mg (1,5–3 mg) und wurden als partielle Responder angesehen. Die anderen drei Patienten (16 %) wurden als Non-Responder klassifiziert. Das mittlere Follow-up betrug 16 Monate (4–30 Monate), die mittlere Erhaltungsdosis 2,4 mg pro Tag. Nebenwirkungen wie Tachykardie (4), gastrointestinale Beschwerden (3) und Knöchelödem (1) wurden bei 8 der 20 Patienten beobachtet. Die Nebenwirkungen traten relativ spät während der Therapie auf, was auf das eskalierende Dosisschema zurückgeführt wurde. Bei sechs Patienten wurden die Nebenwirkungen als WHO III–IV angesehen.

3.6. Die deutschen Daten

3.6.1. Die deutsche PT-Serie

Im Jahr 1998 berichteten Petrides et al. [81] über 48 Patienten mit PT. Dies stellt immer noch die größte europäische Studie an einer homogenen Kohorte von Patienten mit PT dar. Je ein Drittel der Patienten war entweder bisher noch nicht behandelt oder hatte eine Vorbehandlung mit Hydroxyharnstoff allein oder eine sequenzielle Behandlungen mit verschiedenen Medikamenten erhalten. Etwa 50 % erhielten zusätzlich eine niedrig dosierte Acetylsalicylsäure-Therapie (100 mg/Tag). 41 der 48 Patienten hatten Symptome mikrovaskulärer, thromboembolischer oder hämorrhagischer Komplikationen.

42 von 48 (87 %) der PT-Patienten waren komplette hämatologische Responder (<600 000/ μ l), die übrigen sechs entweder partielle Responder (bei zwei Patienten stiegen die Thrombozytenwerte nach Erreichen eines Nadirs von 753 000/ μ l wieder) oder primär refraktär. Dies zeigt eine Heterogenität der Erkrankung auf der molekularen Ebene oder einen patientenspezifischen Stoffwechsel des Medikaments an.

21 Patienten waren zur Zeit der Veröffentlichung für eine Zeit von zwölf oder mehr Monaten behandelt. Die längste Behandlungsperiode waren 72 Monate bei einem jungen Mädchen, das einen Abbruch der Behandlung nach diesem

Zeitraum wünschte, und 84 Monate bei einer älteren Dame, die zur Zeit der Veröffentlichung 80 Jahre alt war. Die mittlere Anagrelid-Erhaltungsdosis bei den Patienten, die komplette Responder waren und für mehr als zwölf Monate behandelt worden waren, war 2,5 mg pro Tag.

40 % (20 von 48) der Patienten entwickelten Nebenwirkungen, die oft durch die vasodilatatorischen Eigenschaften von Anagrelid verursacht waren. Nebenwirkungen schlossen ein: Kopfschmerzen (am häufigsten), Tachykardien, Palpitationen, Flüssigkeitsretention (nur bei den Patienten, die 12 oder 10 mg pro Tag einnahmen), Bauchschmerzen, Hämoglobinabfall, Übelkeit, Herzinsuffizienz oder Diarrhö. Letzteres Symptom ist möglicherweise auf die Lactoseformulierung zurückzuführen. Die überwiegende Zahl der Nebenwirkungen war leichter Natur und verschwand innerhalb von vier Wochen. Nur bei 5/48 Patienten persistierten sie, so dass die Therapie abgebrochen werden musste. 14 Patienten brachen die Therapie aus anderen Gründen ab. Die Transformation in eine AML trat bei einem Patienten auf, der fünf verschiedene zytoreduktive Medikamente vor der Anagrelid-Therapie erhalten hatte. Eine Aktualisierung der Daten wurde 1999 in Kurzform veröffentlicht [82], eine weitere wurde im Jahre 2004 abgeschlossen und als Veröffentlichung vorgesehen [101]. Eine detailliertere Analyse der Patienten findet sich auch in der Dissertation von Trapp [120].

3.6.2. Die deutschen CML-Daten

Im Jahr 1998 berichteten Trapp et al. [121] auch über zwölf Patienten mit chronisch-myeloischer Leukämie (CML), bei denen eine Thrombozytämie aufgetreten war (Tab. 2). Alle Patienten waren mit Hydroxyharnstoff vorbehandelt worden. Der mittlere Thrombozytenwert vor der Initiation der Anagrelid-Behandlung betrug 2 Mio./ μ l. Sieben von zwölf Patienten waren symptomatisch aufgrund der erhöhten Thrombozytenwerte. Eine Reduktion des Thrombozytenwerts wurde bei allen Patienten beobachtet. Nebenwirkungen

wurden nur bei drei Patienten gesehen (Kopfschmerzen, Tachykardie, Palpitation oder Flüssigkeitsretention).

3.7. Berichte der Schweizer Gruppe

1998 berichtete eine Schweizer Arbeitsgruppe aus Zürich über ihre Langzeiterfahrung bei sechs Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen [20]. Die mittlere Therapiedauer betrug 54 Monate mit einem Gesamtansprechen von 100 % (Tab. 2). Die mittlere Dauer der Behandlung war 54 Monate (17–75 Monate) mit einer mittleren täglichen Induktionsdosis von 2 mg pro Tag. Die mittlere Erhaltungsdosis von Anagrelid betrug 2,75 mg pro Tag (2–4 mg). Fünf von sechs Patienten waren komplette Responder. Weder Änderungen der Hämoglobin- noch der Leukozytenwerte wurden beobachtet. Bei vier von fünf symptomatischen Patienten verschwanden die Symptome.

3.8. Die australischen Daten

Miles et al. [63] in Brisbane berichteten über 17 Patienten mit PT. Alle Patienten waren vorbehandelt worden. Sieben Patienten wiesen eine komplette hämatologische Remission in drei Monaten auf, indem sie eine Thrombozytenzahl von weniger als 400 000/ μ l entwickelten. 14 Patienten (88 %) wiesen eine partielle Antwort auf, indem sie einen Thrombozyten Spiegel von mehr als 400 000/ μ l erreichten. Es fanden sich keine wesentlichen Veränderungen der Hämoglobin- oder Leukozytenwerte.

3.9. Die argentinischen Daten

Im Jahre 2000 berichtete eine Gruppe aus Argentinien [54] über 17 Patienten mit neu diagnostizierter PT. Zehn Patienten hatten Symptome, acht waren symptomatisch zu Beginn der Anagrelid-Therapie. Die klinischen Manifestationen – wie Zirkulationsstörungen und Blutungskomplikationen – verschwanden während der Anagrelid-induzierten Remission bei allen symptomatischen Patienten. In der Remission wurde die gleichzeitig untersuchte spontane Thrombozytenaggregation nur noch bei einem Patienten beobachtet. Der Unterschied zwischen dem Prozentsatz spon-

taner Thrombozytenaggregation von 35 % vor und 5 % unter der Anagrelid-Behandlung war signifikant ($p = 0,02$). Bei drei Patienten mit PT traten Symptome wieder auf, wenn der Thrombozytenwert auf über 600 000/ μ l stieg.

3.10. Die norwegischen Daten

Knutsen und Heysing [50] berichteten über zehn Patienten unter 60 Jahren mit primärer Thrombozythämie, von denen neun vorbehandelt waren. Sieben entwickelten eine komplette Remission (CR), ein Patient eine partielle Remission (PR), bei zwei Patienten musste die Behandlung abgebrochen werden. Bei den kompletten Respondern (unter 500 000/ μ l) traten keine vaskulären Komplikationen auf.

3.11. Bisher nicht publizierte klinische Studien

3.11.1. Die AOP-02-007-Studie (multinational)

In der bisher größten Phase-II-GCP-Studie mit Anagrelid wurden in Österreich, Polen und Tschechien 97 Patienten mit Thrombozythämie nach GCP-Richtlinien behandelt. Die Intention-to-treat-Analyse ergab eine Ansprechrate (CR + PR) von 87 %, wobei bei etwa 90 % der Patienten eine Tagesdosis von 0,5 bis 3,0 mg ausreichte. Der Anteil an Patienten mit einer Plättchenzahl von < 600 000/ μ l erhöhte sich unter Anagrelid von 30 % zu Therapiebeginn auf 77 % nach sechs Monaten. Es konnte auch eine Reduktion der klinischen Komplikationen durch Senkung der Plättchenzahl mit Anagrelid dokumentiert werden: Der Anteil der Patienten mit schweren klinischen Komplikationen (z. B. Myokardinfarkt) sank von 5,2 % im Zeitraum sechs Monate vor Therapie auf 2,1 % im Zeitraum sechs Monate nach Therapiebeginn mit Anagrelid ($p < 0,001$). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Diarrhö und Palpitationen. Neun Patienten brachen die Studie vorzeitig ab: drei Patienten verstarben (kein Zusammenhang mit der Studienmedikation), zwei Patienten wegen Rücknahme der Einverständniserklärung, zwei

Patienten wegen Nebenwirkungen, einer wegen Protokollverletzung und einer wegen mangelnder Compliance [41, 111].

3.11.2. Die MRC-PT1-Studie (Großbritannien)

In dieser vom englischen MRC (Medical Research Council) inaugurierten Studie erhalten *Niedrigrisiko*-Patienten (≤ 40 Jahre + Thrombozyten 600 000–999 000/ μ l + weder thrombohämorrhagischen Komplikationen noch Erythromelalgie) Acetylsalicylsäure (75 mg/Tag), Patienten mit *mittlerem Risiko* (40–59 Jahre + Thrombozyten 600 000–999 000/ μ l + weder thrombohämorrhagischen Komplikationen noch Erythromelalgie) entweder Acetylsalicylsäure (75 mg/Tag) oder Hydroxyharnstoff plus Acetylsalicylsäure und *Hochrisiko*-Patienten (entweder > 60 Jahre oder Thrombozytenwerte > 1 Mio./ μ l oder thrombohämorrhagische Komplikationen oder Erythromelalgie) entweder Acetylsalicylsäure plus Hydroxyharnstoff oder Acetylsalicylsäure plus Anagrelid [43]. Eine Vorbehandlung mit einem anderen zytoreduktiven Medikament stellt kein Ausschlusskriterium dar; eine Knochenmarkpunktion zur Diagnosesicherung war offenbar nicht obligat. (Einzelheiten unter www.cts.ox.ac.uk/projects/pt1/). Ergebnisse dieser Studie werden in Kürze erwartet.

3.11.3. Die ANAHYDRET-Studie (international)

In diese multinationale (9 EU-Staaten), Placebo-kontrollierte, randomisierte Hersteller-inaugurierte Phase-III-Studie (AOP 03-007) werden nur *unbehandelte* Patienten aufgenommen (Rekrutierungsziel 230 Patienten). In der Studie wird Anagrelid (Thromboreductin®) mit Hydroxyharnstoff bei Hochrisiko-Patienten mit ET (≥ 60 Jahre oder Thrombozyten > 1 Mio./ μ l oder Anstieg der Thrombozyten um > 300 000/ μ l in 3 Monaten, thromboembolischen Komplikationen oder vaskulären Risikofaktoren) verglichen. Die Studienware wird für zwölf Monate gestellt, seit Herbst 2002 sind mehr als 120 Patienten auf-

genommen, mit Zwischenergebnissen ist Ende 2004 zu rechnen (Einzelheiten unter www.anahydret.at).

4. Wirksamkeit (Zusammenfassung)

4.1. Klinische, hämatologische und hämostaseologische Effektivität

Die Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie eines Patienten mit Thrombozythämie umfasst drei Aspekte:

- die *klinische* Effektivität, das heißt die Abnahme Thrombozythämie-bedingter Symptome, wie beispielsweise Erythromelalgie, Parästhesien, Blutungsneigung, oder transitorisch-ischämischer Attacken wie Sehstörungen (*klinische* Antwort),
- die Reduktion der Thrombozyten möglichst in den Normbereich (*hämatologische* Antwort) und
- die Primär- oder Sekundärprävention thromboembolischer Komplikationen (*hämostaseologische* Antwort).

Auf die Reduktion von Symptomen wurde nicht in allen Studien eingegangen. In der USA-Studie [104] wurde die zeitabhängige Abnahme der Symptome analysiert: ihre Zahl sank kontinuierlich von 0,66/Patient vor Einleitung der Therapie auf 0,07 nach 30 Monaten Behandlung. In der deutschen CML-Studie wurden alle Patienten asymptomatisch. Die Schweizer Hämatologen berichteten eine Verbesserung Thrombozythämie-assoziiierter Symptome bei vier von fünf Patienten. In der australischen Studie wiesen 50 % der symptomatischen Patienten eine Abnahme der Symptome auf, in der argentinischen Studie verschwanden bei allen Patienten mikrovaskuläre Störungen und Blutungen durch die Anagrelid-induzierte Remission, bei drei Patienten traten sie bei einer Dosisreduktion mit konsekutivem Thrombozytenanstieg wieder auf.

Tabelle 3 zeigt die *hämatologischen* Ansprechraten in den publizierten Studien, wobei allerdings unterschiedliche Ansprechkriterien, das heißt Thrombozytenwerte verwendet wurden.

Zum hämostaseologischen Ansprechen belegen mehrere Studien, dass mit einem Abfall der Thrombozytenwerte

Tab. 3. Hämatologische Ansprechraten in den publizierten klinischen Studien (CR = komplette Remission, PR = partielle Remission, TV = Therapieversager; * Abbruch wegen Unverträglichkeit)

Studie	Gesamt [n]	w/m	Auswertbar	CR	PR	TV
USA-I	20	13/7	20 (17PT, 2PV, 1 CML)	18		2
USA-II	577	339/238	424	396		28
USA-III (inkl. I+II)	942	556/386	942 (113PV, 546PT, 179 CML, 108 nicht klassifiziert)	665	85	192
Italien I	8	4/4	8 (5PT, 2CML, 1OMF)	5		3
Italien II	20	12/8	19 (alle PT)	13	3	3
Deutschland I	48	27/21	48 (alle PT)	42	3	3
Deutschland II	12	5/7	12 (CML)	12		
Schweiz	6	3/3	6 (2PT, 3 PV, 1 CML)	5	1	
Australien	17	12/4	16 (alle PT)	14		2
Argentinien	17	12/5	17 (alle PT)	17		
Norwegen	10	6/4	10 (alle PT)	7	1	2*
Gesamt	1 079	637/442	1 078	780	93	203

ein Schutz vor thromboembolischen Komplikationen einhergeht. Die USA-Studie zeigt eine Abnahme thromboembolischer Komplikationen unter Anagrelid-Therapie [104], ebenso die deutschen und norwegischen Daten [50, 81].

Auf der anderen Seite existieren auch Hinweise dafür, dass eine Reduktion des Thrombozytenwerts keinen absoluten Schutz vor Thromboembolien bedeutet [56, 97].

Das mag daran liegen, dass das Ausmaß der Absenkung des Thrombozytenwerts entscheidend ist (600 000 oder 400 000/ μ l) und dass auch bei normalisierten Plättchenwerten der aberrante funktionell gestörte Thrombozytenklon weiterhin vorhanden sein kann. Berichte aus Israel haben gezeigt, dass bereits bei geringgradig erhöhten Thrombozytenwerten thromboembolische Komplikationen auftreten können [93]. Darüber hinaus könnten auch gleichzeitig bestehende nicht-thrombozythäre thrombophile Faktoren (APC-Resistenz, Prothrombigen-Polymorphismus) [86] an der Entstehung thromboembolischer Komplikationen beteiligt sein.

4.2. Primäre und sekundäre Resistenz

Etwa 15 % aller Patienten sind primär refraktär auf die Behandlung mit Anagrelid, das heißt sie sprechen auch auf eine kontinuierliche Dosiserhöhung nicht mit einem entsprechenden

Thrombozytenabfall an. Dies spricht dafür, dass der Entstehung von Thrombozythämien unterschiedliche molekulare Mechanismen zugrunde liegen [67] oder der Anagrelid-Stoffwechsel individuell unterschiedlich ist. Eine sekundäre Resistenz ist bisher nicht beobachtet worden.

5. Nebenwirkungen (Zusammenfassung)

5.1. Nicht mutagene klinische Nebenwirkungen

Alle klinischen Studien widmeten sich der Frage der Sicherheit des Arzneimittels. Die Nebenwirkungen sind im wesentlichen auf die positiv inotropen und vasodilatatorischen Effekte (möglicherweise vermittelt über Phosphodiesterase III in glatten Muskelzellen) der Substanz zurückzuführen. Kurzdauernde Nebenwirkungen gehen normalerweise innerhalb von vier Wochen zurück, langdauernde Nebenwirkungen persistieren darüber hinaus. Sie schließen Kopfschmerzen, Palpitationen, Tachykardien, Benommenheit oder Ödeme ein (Tab. 4).

Die Einnahme des Lactose-haltigen Medikaments kann bei empfindlichen Individuen mit Lactose-Intoleranz zu Diarrhö, Bauchschmerzen, Dyspepsie und Flatulenz führen.

Seltene ernsthafte Nebenwirkungen sind Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz,

AV-Block oder Vorhofflimmern. Eine kardiologische Untersuchung und sorgfältige Überwachung muss deshalb bei allen Probanden mit vermuteten Herzproblemen oder einem biologischen Alter von mehr als 60 Jahren erfolgen [83]. Bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren sollte Anagrelid nicht eingesetzt werden.

Myokardinfarkte unter Anagrelid-Behandlung könnten auf die inotrope Wirkung des Medikaments bei empfindlichen Personen zurückzuführen sein; alternativ mehrten sich Hinweise dafür, dass sogar die Normalisierung der Thrombozytenwerte nicht notwendigerweise mit einer Elimination des aberranten Klon verbunden sein muss. Laguna et al. [54] beobachteten, dass bei einem Patienten trotz durch Anagrelid normalisierter Plättchenwerte die Spontan-Aggregationsaktivität persistierte.

Tabelle 5 zeigt die Nebenwirkungen, die in den nicht amerikanischen Studien beobachtet wurden.

Klinische Beobachtungen über mehr als ein Jahrzehnt haben gezeigt, dass die Nebenwirkungsrate mit zunehmender Erfahrung der Therapeuten mit dem Umgang des Medikaments abnimmt. So ist die Einleitung der Therapie mit einer geringeren Anfangsdosis (1 mg/Tag) mit einer deutlich besseren Verträglichkeit verbunden.

Neben den im Rahmen von Studien dokumentierten Nebenwirkungen liegen einzelne kasuistische Berichte vor: Ruiz et al. [96] berichten von einer Hautreaktion, wobei der Patient allerdings mit Hydroxyharnstoff vorbehandelt war. Wirth et al. [127] hatten dagegen das Verschwinden einer Ulzeration bei primärer Thrombozythämie unter Anagrelid-Behandlung beobachtet.

Tab. 4. Häufigste klinische Nebenwirkungen von an der Mayo-Klinik behandelten Patienten [72]

Nebenwirkung	Häufigkeit [%]
Kopfschmerzen	27
Diarrhö	20
Ödeme	16
Palpitationen	14

Tab. 5. Klinische Nebenwirkungen in den Nicht-USA-Studien

Studie	Patienten [n]	Nebenwirkungen
Italien I	8	Kopfschmerz (5), Palpitation (4), Übelkeit (2), Diarrhö (3)
Italien II	20	8/20: Tachykardie, Gastrointestinal-Trakt, Ödeme
Deutschland I	48	12/48 kurzdauernd, 8/48 langdauernd
Deutschland II	12	3/12: Kopfschmerz, Palpitation, Tachykardie, Ödeme
Schweiz	6	4/6: Kopfschmerzen, Palpitation, Diarrhö
Australien	16	Kopfschmerzen, Palpitationen, Bauchschmerzen, Husten
Argentinien	17	Einige (keine genaue Angaben)
Norwegen	10	Diarrhö und Palpitationen

Weiterhin werden im Rahmen von Einzelfallbeschreibungen die Kardiomyopathie bei einem Patienten mit PV [47], die erektile Dysfunktion [17] und eine Hypersensitivitäts-Pneumonitis [94] auf die Einnahme von Anagrelid zurückgeführt.

5.2. Kardiale Toxizität

Obwohl Tachykardien und Zeichen der Herzbelastung beobachtet werden, konnte bei 942 Patienten mit und ohne Herzerkrankungen keine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität beobachtet werden [88, 102, 104, 105]. Dennoch ist im Einzelfall schwer zu entscheiden, ob eine Herzinsuffizienz durch Anagrelid bedingt ist oder nicht. Wir bestimmen deshalb in einer Pilotstudie bei Patienten unter Anagrelid-Therapie die Konzentration von BNP (B-type natriuretic peptide), das als Indikator für eine linksventrikuläre Dysfunktion gilt. Bei Verdacht auf eine Anagrelid-induzierte Herzfunktionsstörung muss das Präparat sofort abgesetzt werden.

5.3. Mutagene Nebenwirkungen

Keine der bisher publizierten Studien zeigt bei den Individuen, die ausschließlich mit Anagrelid behandelt werden, eine erhöhte Leukämie- oder Tumorraten. Von der Einnahme während der Schwangerschaft ist abzuraten, da das Mittel plazentagängig ist.

6. Langzeitbeobachtungen

Da die Thrombozythämien mit steigender Lebenserwartung Langzeitbehandlungen erfordern, ist die Erhebung von Langzeitanalysen enorm wichtig.

Storen und Tefferi [112] berichteten über 35 junge Patientinnen (17–48 Jahre), die Dosen von 1 bis 10 mg/Tag erhielten. Die mittlere Erhaltungsdosis betrug 2,5 mg/Tag. 94 % sprachen auf die Therapie an (74 % CR, 20 % PR). Von den Respondern nahmen 27 (82 %) für durchschnittlich 10,8 Jahre (7–15,5) Anagrelid ein. Von diesen wiesen 66 % eine komplette und 34 % eine partielle Remission auf. Acht Patienten (24 %) entwickelten als Langzeitnebenwirkung einen Hämoglobinabfall von mehr als 3 g/dl. Die Ursache der Anämie blieb ungeklärt. 20 % der Patienten hatten insgesamt zehn thromboembolische und ebenso viele hämorrhagische Komplikationen. Alle Komplikationen traten bei Thrombozytenwerten von mehr als 400 000/ μ l auf. Dies spricht dafür, dass eine komplette Normalisierung des Thrombozytenspiegels für die maximale Prävention von Komplikationen erforderlich ist.

Petrides et al. [82] berichteten, dass von 22 Patienten Daten erhoben werden konnten, von denen noch 17 unter Therapie waren. Eine Patientin hatte Anagrelid über 8,5 Jahre erhalten, die anderen zwischen 23 und 67 Monaten (Mittel 33 Monate). Keiner dieser Patienten berichtete über Nebenwirkungen. Gründe für einen Therapieabbruch waren Arrhythmien (nach 34 Monaten Therapie), Blutungsneigung, Lungenembolie (nach 19 Monaten) oder Myokardinfarkt (nach 11 Monaten) trotz normalisierter Thrombozytenwerte. Kein Patient entwickelte eine Leukämie.

Siegel und Petrides [101] führten diese Analyse über weitere vier Jahre fort: die am längsten behandelte Patientin nimmt inzwischen fast 14 Jahre Anagrelid ein.

Kornblihtt et al. [51] berichten über Langzeit-Erfahrungen bei 54 Patienten (34 Monate im Median, 2–100). Bei 40 % der Patienten fand sich eine leichte bis mäßige Anämie. Acht Patienten hatten mikrovaskuläre Komplikationen mit Thrombozytenwerten über 400 000/ μ l und sieben bei normalen Werten. Ein Patient entwickelte eine Myelofibrose. Fünf Patienten starben aufgrund von nicht mit der PT assoziierten Erkrankungen.

Birgegard et al. [16] berichteten über 60 Patienten (42 PT, 17 PV, 1 IMF; w/m 35/25; medianes Alter 54 (25–75), Beobachtungszeitraum 2 Jahre): Therapieindikation waren entweder Thrombozytenwerte über 600 000/ μ l und das Vorhandensein von Symptomen oder Werte über 1 Mio./ μ l. 21 Patienten waren vorbehandelt. 40 Patienten (67 %) hatten eine CR (ET 76 %/PV 41 %), vier eine PR und 16 waren Therapieversager. Zusätzlich brachen 14 weitere die Therapie ab, davon 10 wegen Nebenwirkungen bei sehr guter Wirksamkeit. Mit Hilfe eines Fragebogens (10-Punkte-Skala) wurden Patienten und behandelnde Ärzte über die Zufriedenheit mit dem Medikament befragt: Die Punkte lagen bei Patienten wie Ärzten zwischen 7,6 nach drei und 9 Punkten nach 24 Monaten.

Rosenbaum et al. [95] berichteten über 60 Patienten (42 PT, 6 PV, 5 IMF, 5 nicht klassifiziert, 1 MDS, 1 CML; Alter 58 Jahre [20 bis 93]) über eine mediane Beobachtungszeit von 88 Wochen (5–272). 76 % der Patienten waren vorbehandelt. 38 % der Patienten berichteten über Nebenwirkungen, bei zwölf Patienten wurde die Therapie abgebrochen (davon bei sechs wegen Rhythmusstörungen). Weder thromboembolische Komplikationen noch Leukämien wurden beobachtet.

Fruchtman et al. [36] präsentierten eine Analyse von Daten der US-Zulassungsstudie: 3 660 Patienten (PT 2 251 = 61,5 %, nicht-PT 1 409 = 32,3 %), von denen 81 % vorbehandelt waren und 45 % Symptome aufwiesen, wurden analysiert. Von diesen konnte bei 1 618 (davon 934 PT) die Wirksamkeit evaluiert werden: 79 % der PT-Patienten-

ten sprachen auf die Therapie an (CR und PR). Bei 47 der 2 251 PT-Patienten trat eine Transformation auf (2,1 %), fast alle waren vorbehandelt; die mediane Zeit von der Diagnose der PT bis zur Manifestation des MDS oder der akuten Leukämie betrug 3,6 Jahre (mediane Dauer der Vortherapie 2,9 Jahre; mediane Dauer der Anagrelid-Therapie 0,6 Jahre). Das maximale Follow-up betrug 7,1 Jahre. Von den PV-Patienten entwickelten 2,8 % eine Transformation (mediane Zeit von der Diagnose bis zur Transformation 12,9 Jahre; mediane Dauer der Vortherapie 10,7 Jahre, maximale Dauer der Anagrelid-Therapie 3,9 Jahre). Das maximale Follow-up bei den PV-Patienten betrug sieben Jahre. Aus diesen Ergebnissen schließen die Autoren, dass die Langzeit-Behandlung mit Anagrelid nicht mit einem leukämogenen Risiko verbunden ist.

7. Praktische Hinweise

7.1. Dosierungsempfehlungen

Im Allgemeinen wird die Therapie mit einer Tagesdosierung von 1 mg eingeleitet (auf zwei Dosen verteilt) und alle 7 Tage um 0,5 mg erhöht, wenn die Thrombozytenzahl nicht ausreichend sinkt. Mehrjährige Erfahrungen haben gezeigt, dass mit dieser niedrigeren Anfangsdosierung eine bessere Adaptation des Organismus an die inotropen/vasodilatatorischen Wirkungen und damit bessere Verträglichkeit verbunden ist. Therapieziel ist die konstante Einstellung der Thrombozyten auf Werte zwischen 150 000 und 450 000/ μ l mit der niedrigsten Anagrelid-Dosierung. Bei einzelnen Individuen lässt sich eine bessere Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit auch mit einer Verteilung der Dosis auf drei Gaben erreichen. Eine längerfristige Tagesdosierung von 5,0 mg soll nach unseren Erfahrungen nicht überschritten werden, da die Nebenwirkungen (aber nicht notwendigerweise die Wirkung) unter Anagrelid-Therapie mit steigender Dosis zunehmen. Wenn Patienten mit koronarer Herzerkrankung mit Anagrelid (aus Mangel an Alternativen) behandelt wer-

den, ist eine vorsichtiger Dosierung erforderlich (Beginn mit 0,5 mg/Tag).

Von McCune wurde von einem zu schnellen Abfall der Thrombozyten mit Anagrelid berichtet [61, 62], dies wurde von Pettit [71] in Abrede gestellt.

Bei einer Umstellung von beispielsweise Hydroxyharnstoff auf Anagrelid soll die Vorbehandlung weitergeführt werden, bis die Thrombozyten eine fallende Tendenz zeigen. Erst dann wird mit einer schrittweisen Reduktion des Erstmedikaments begonnen.

Bei Patienten, bei denen gastrointestinale Nebenwirkungen möglicherweise auf eine Lactose-Intoleranz zurückgehen, kann ein Versuch mit Laluk® erfolgen.

Nach Absetzen von Anagrelid kommt es innerhalb von zwei Wochen zu einem Wiederanstieg der Thrombozyten.

7.2. Kombination mit anderen Thrombozyten beeinflussenden Therapien

Viele Patienten mit Thrombozythämien erhalten Acetylsalicylsäure (ASS) als Primärtherapie. Da mit einer Absenkung oder Normalisierung der aberrante Klon nicht notwendigerweise eliminiert wird, ist unklar, ob die ASS-Therapie bei Anagrelid-Ansprechern weitergeführt werden soll. Wir haben empfohlen [81], bei Normalisierung der Thrombozytenwerte ASS abzusetzen. Dafür spricht auch, dass bei einzelnen Patienten mit der Kombination von Anagrelid und ASS eine vermehrte Blutungsneigung beobachtet wird [111].

Tsimberidou et al. [122] untersuchten die Praktikabilität einer Kombinations-therapie von Imatinibmesilat (Glivec®) und Anagrelid bei Patienten mit Philadelphia-positiver CML (18), IMF (1), PT (2) und RAEB (hervorgegangen aus cMPD) und persistierender Thrombozythämie. Die Kombination beider Stoffe wurde gut vertragen und führte bei 89 % zu einem hämatologischen Ansprechen.

Voskaridou et al. [124] behandelten einen Patienten mit gleichzeitiger Thalassämia major und CML mit Hydroxyharnstoff und Anagrelid. Die Kombinationstherapie wurde gut vertragen und führte zu einer Normalisie-

rung der Granulozyten- und Thrombozytenwerte.

Yoon [128] berichtet über die erfolgreiche Behandlung einer PT-Patientin mit einer Kombination aus Interferon alfa und Anagrelid.

Einzelne Anwender kombinieren Anagrelid auch mit Hydroxyharnstoff.

7.3. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind bisher nicht bekannt geworden. Wegen der inotropen Wirkung sollte Anagrelid nicht zusammen mit Kaffee eingenommen werden. Die Beobachtung, dass Anagrelid in hohen Dosen einen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation haben kann, rät zur Vorsicht – vor allem bei Kombination mit anderen antiaggregierend wirkenden Substanzen wie ASS [111] oder Phenprocoumon (Marcumar®). Heparin (z. B. zusätzlich perioperativ) sollte ebenfalls vorsichtig eingesetzt werden [32].

7.4. Behandlung von Kindern und älteren Menschen mit Anagrelid

Die primäre Thrombozythämie kommt auch bei Kindern, wenn auch selten vor [28]. Mehrere Publikationen belegen den erfolgreichen Einsatz von Anagrelid bei Kindern: Chintagumpala et al. [21, 22] berichten über einen 11-Jährigen mit PT, Hermann et al. [44] über ein 8-jähriges Mädchen, Lackner et al. [52] über drei Kinder. Scherer et al. [98] beschrieben die Behandlung eines 5-Jährigen mit symptomatischer PT: es trat eine Normalisierung der Thrombozytenspiegel, aber gleichzeitig eine relativ früh einsetzende Anämie auf.

Für die Anagrelid-Therapie besteht keine Altersbeschränkung. Von der Behandlung von über 90-Jährigen wurde berichtet [72].

8. Vergleich von Anagrelid mit Hydroxyharnstoff und Interferon alfa

Anagrelid und Hydroxyharnstoff besitzen unterschiedliche Wirkungsmechanismen und Tolerabilitätsprofile [46]:

Während Hydroxyharnstoff auf eine hämatopoietische Stammzelle wirkt und damit nicht nur die Bildung von Thrombozyten, sondern auch die von Granulozyten und Erythrozyten hemmt, wirkt Anagrelid primär auf Megakaryozyten. Deshalb können bei einer Behandlung mit Hydroxyharnstoff auch Granulozytopenien und Anämien auftreten. Allerdings sind bei Langzeitanwendung mit Anagrelid auch Anämien beschrieben, ohne dass der Mechanismus der Entstehung bekannt ist.

Der Einfluss von Hydroxyharnstoff ist möglicherweise für die Entstehung von Thrombosen von Bedeutung, da Wechselwirkungen von Thrombozyten mit Granulozyten für die Entstehung von Thrombosen diskutiert werden [31]. Die Fähigkeit von Hydroxyharnstoff, thromboembolische Komplikationen bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen zu senken, wurde in einer Studie belegt [25, 33]. Allerdings waren die Ergebnisse Gegenstand intensiver Diskussionen [123].

Hydroxyharnstoff verursacht eine Reihe von Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden, Hautveränderungen [18], Pneumonitis [99] oder Hauttumoren [13]. Unter der Therapie kann es auch zu Fluktuationen der Thrombozyten kommen [11]. Kontrovers wird seine mögliche leukämogene Wirkung beurteilt [8, 34, 37, 65, 66, 90, 106, 110, 125, 126].

Mit hoher Wahrscheinlichkeit erhöht der sequenzielle Einsatz von Busulfan und Hydroxyharnstoff das Leukämierisiko; ob dies auch für die alleinige An-

wendung von Hydroxyharnstoff gilt, ist noch ungewiss.

Interferon alfa (Intron A®, Roferon®) ist effektiv bei der Behandlung myeloproliferativer Erkrankungen [91], hat sich aber für die breite Anwendung wegen seines Nebenwirkungsprofils nicht durchsetzen können. Die Verträglichkeit von PEG-Interferon alfa-2b scheint dagegen nach einer Pilotstudie besser zu sein [1].

9. Kosten der Therapie mit Anagrelid

In Deutschland ist Anagrelid noch nicht zugelassen, sodass es nur nach Import gemäß § 73 Abs. 3 verwendet werden kann. Die Haftung liegt beim verordnenden Arzt. Die 100er-Packung (0,5 mg) Agrylin® kostet 827,- €, die entsprechende Packung Thromboreductin® 623,- € (Import über Meduna, Hannover). Bei einer täglichen Dosis von 2 mg/Tag kostet das Präparat pro Monat 1000,- € (Agrylin®) oder 750,- € (Thromboreductin®). Die Therapiekosten liegen damit unter denen von Interferon alfa (z. B. Intron A® bei einer Dosierung von täglich 3 Mio. E/Woche 1350,- €/Monat) und über denen von Hydroxyharnstoff (Litalir® bzw. Syrea® bei einer Tagesdosis von 2000 mg 240,- €/Monat).

10. Fazit

Eine Reihe in verschiedenen Ländern durchgeführter klinischer Studien und Übersichten [4, 14, 15, 19, 39, 68, 69,

72–74, 76–79, 104, 105, 109, 115] hat belegt, dass Anagrelid eine wesentliche Bereicherung zur Therapie von Thrombozythämien darstellt.

Besteht eine Indikation zu einer zytoreduktiven Therapie (an dieser Stelle werden die Kriterien dafür nicht diskutiert), eignet sich die Substanz, da sie effektiv ist, das heißt bei der Mehrzahl der Patienten die Thrombozyten senkt, bei einschleichender Dosierung gut verträglich ist und bei einer Langzeitanwendung keine Leukämie hervorruft. Langzeitbeobachtungen belegen, dass ihr Einsatz klinische Symptome und thromboembolische Komplikationen reduziert, aber einen Hämoglobinabfall verursachen kann. Vorsicht ist geboten beim Einsatz des Medikaments bei Individuen mit kardiovaskulären Risikofaktoren.

Zu wenig ist über den Stoffwechsel der Substanz im menschlichen Organismus und die Struktur und biologische Aktivität der verschiedenen Metaboliten bekannt. Hier besteht dringender Forschungsbedarf.

Wie effektiv und sicher Anagrelid im Vergleich mit Hydroxyharnstoff ist, kann nur in einer prospektiven randomisierten Phase-III-Studie, die Wirksamkeit und Nebenwirkungen vergleicht, ermittelt werden. Entsprechende Untersuchungen sind im Gang (ANAHY-DRET-Studie).

Literatur

Im Internet unter
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT > Inhalt > Jahrgang 2004 > Heft 8

den. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.



© 2004 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung
Karl Weinbrenner & Söhne GmbH & Co, Druckerei und Verlag, Fasanenweg 18, 70771 Leinfelden-Echterdingen

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie
für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich),
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Alexandra Hennemann, Bettina Polk

Anzeigenvertretung

Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Iltert, Telefon (08395) 928-28, Fax (08395) 7644. Alle anderen Bundesländer: Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (05241) 234688-1, Fax (05241) 234688-8

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 1061, D-70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82- 353/352/357, Telefax (07 11) 25 82-2 90

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 43,20, sFr 69,10. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 28,80, sFr 46,10. Einzelheft 7 €, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.