

IM BLICKPUNKT

Medical Tribune · Nr. 12 · Dezember 2018 · **Onkologie · Hämatologie**

Therapeutische Optionen zur Behandlung der essenziellen Thrombozythämie (ET)

Interview mit Professor Dr. med. Petro E. Petrides

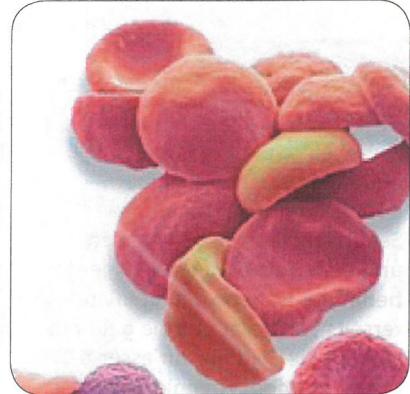
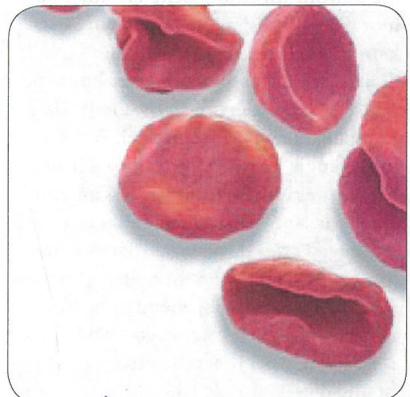
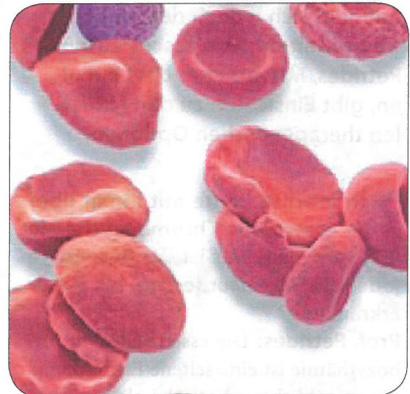


Foto: Science Photo Library/Schmiesner, Steve



**MEDICAL
TRIBUNE**
Sonderdruck

Therapeutische Optionen zur Behandlung der essenziellen Thrombozythämie (ET)

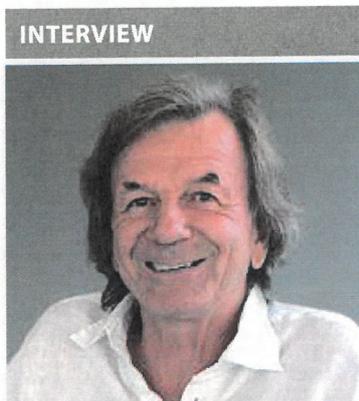
Interview mit Professor Dr. med. Petro E. Petrides

„Die Wahl der Behandlung der ET ist immer ein Kompromiss zwischen der Reduktion ET-bedingter Beschwerden bzw. Komplikationen (Primär- bzw. Sekundärprophylaxe) einerseits und dem Auftreten medikamentös bedingter Nebenwirkungen andererseits“, so besagt es die geltende Onkopedia-Leitlinie zur essenziellen Thrombozythämie. Diese befindet sich jedoch derzeit in der Überarbeitung. Professor Petro E. Petrides, Mitverfasser der Leitlinien, gibt Einsichten zu den aktuellen therapeutischen Optionen.

? Ich möchte heute mit Ihnen über die essenzielle Thrombozythämie (ET) sprechen. Was ist das Besondere (oder die Herausforderung) bei dieser Erkrankung?

Prof. Petrides: Die essenzielle Thrombozythämie ist eine seltene Erkrankung, die sowohl thrombotische als auch hämorrhagische Komplikationen aufweisen kann, wobei beide Komplikationen bei demselben Patienten auftreten können. Die Herausforderung ist zudem, dass Komplikationen beim einzelnen Patienten unabhängig von der Thrombozytenzahl beobachtet werden können. Es gibt Patienten mit Komplikationen und nur leicht erhöhter Thrombozytenzahl, ebenso umgekehrt Patienten mit sehr hohen Thrombozytenwerten – weitgehend ohne Komplikationen. Hinzu kommt, dass ein Drittel der Patienten bei Diagnose beschwerdefrei ist und dies über viele Jahre so bleibt – bis es dann eben doch zu einer Komplikation kommt. Durch die Therapie wird angestrebt, die Thrombozytenzahl auf den Normalbereich abzusenken, da mehrere Studien gezeigt haben, dass dies zu einer Senkung des Komplikationsrisikos führt.

? Sie sind Mitverfasser der Onkopedia-Leitlinien (2014) für die essenzielle Thrombozythämie. Wenn man sich diese ansieht, fällt auf, dass es nur sehr wenige Therapieoptionen für diese



Professor Dr. med. Petro E. Petrides

Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie
und internistische Onkologie
und Transfusionswesen, München

Foto: Dr. Natascha Terp

Erkrankung gibt. Bei der Empfehlung für Hochrisikopatienten sind in einem Arm Hydroxyurea (HU) als Erstlinientherapie und bei Versagen oder Unverträglichkeit von HU, Anagrelid als Zweitlinientherapie vorgesehen – und in einem zweiten Arm HU, Anagrelid und sogar Interferon als gleichberechtigte Therapien genannt. Wie ist das zu verstehen?

Prof. Petrides: Die Onkopedia-Leitlinien enthalten einen Entscheidungsbaum, der je nach Risikoeinteilung unterschiedliche Therapieempfehlungen enthält.¹ Im Hochrisikoarm gibt es eine Differenzierung nach nationalem Zulassungsstatus. In Deutschland galt bisher Hydroxyurea als einzig zugelassene Erstlinientherapie – der Einsatz von Anagrelid war erst nach fehlendem Therapieansprechen oder Unverträglichkeiten vorgesehen. In Österreich und der Schweiz gibt es ein Anagrelid-Präparat mit dem Namen Thromboreductin®, welches eine Zulassung zur Erstlinientherapie hat. Daher gilt der linke Arm des Entscheidungsbaumes mit den unterschiedlichen Substanzen zur Ersttherapie für Österreich und die Schweiz.

? Sie sagten, dass Anagrelid bisher in Deutschland ausschließlich eine

Zweitlinienzulassung hatte. Hat sich da etwas geändert?

Prof. Petrides: Mit dem Patentablauf von Xagrid® (Anagrelid) in Deutschland sind eine Reihe von Generika auf den Markt gekommen. Anagrelid-Generika, die auf Xagrid® referenzieren, haben wie deren Referenzprodukt eine Zweitlinienzulassung. Es gibt jedoch auch ein Generikum, das auf das österreichische Präparat Thromboreductin® referenziert. Bezugnehmend auf die österreichische Zulassung zur Erstlinientherapie hat dieses Anagrelid nun auch eine Erstlinienzulassung in Deutschland erhalten. Es gibt daher nun die Möglichkeit, Anagrelid in dieser Formulierung bereits zur Erstlinientherapie einzusetzen. Dies wird bei dem aktuellen 2018 Update der Leitlinien sicherlich auch mitberücksichtigt.

? Wie kommt es zu diesen Unterschieden in den Anagrelid-Zulassungen?

Prof. Petrides: Die unterschiedliche Zulassung basiert auf zwei Thromboreductin®-Publikationen: Zum einen die ANAHYDRET-Studie, eine internationale prospektive randomisierte Nicht-Unterlegenheits-Studie zwischen Thromboreductin® als Anagrelid-Formulierung und Hydroxyurea, die in einem genau definierten, nach WHO-Klassifikation abgegrenzten ET-Patientenkollektiv stattgefunden hat.² In dieser hat sich Thromboreductin® Hydroxyurea in seiner thrombozytensenkenden Wirkung und in Sicherheit und Verträglichkeit als nicht unterlegen erwiesen.²

Zum anderen unsere Untersuchungen zur Bioäquivalenz der unterschiedlichen Formulierungen ausgehend von den Beobachtungen der PTI-Studie, die gezeigt hatte, dass viele Patienten die Therapie mit Xagrid® abgebrochen haben, was aber in der ANAHYDRET-Studie mit der Thromboreductin®-Formulierung nicht der Fall war. In einer Studie zur Pharmakokinetik an gesunden Probanden haben wir gezeigt, dass Xagrid® in seiner Galenik schneller freigesetzt wird und im Vergleich zur Formulierung von Thromboreductin® schneller sowie doppelt so hohe Wirk- ▶▶

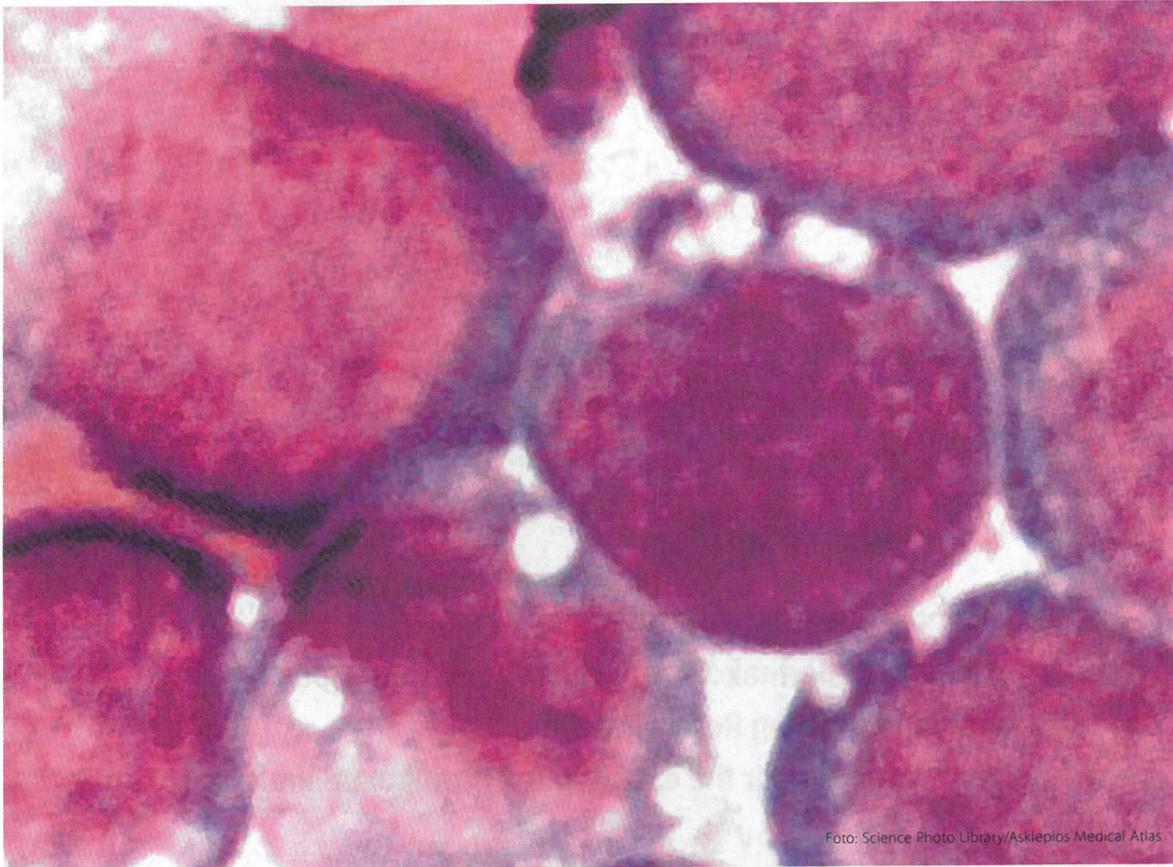


Foto: Science Photo Library/Asklepios Medical Atlas

▶▶ spiegel erreicht.³ Die Zahl der Nebenwirkungen in der Thromboreductin®-Gruppe betrug nur etwa die Hälfte derer in der Xagrid®-Gruppe.³ Beide Formulierungen wiesen in einer Switch-Studie eine äquieffektive Wirkung bezüglich der Thrombozytensenkung auf.³

? Was bedeutet dies für Sie in der klinischen Praxis?

Prof. Petrides: Aufgrund der Studienergebnisse gilt Thromboreductin® als verträglicher. Gerade bei der Dosissteigerung zur Optimierung der Thrombozytenzahl wird vielfach die Therapie aufgrund der zunehmenden Nebenwirkungen, die sich meistens im kardialen Bereich (Palpitationen, Tachykardie) äußern, nicht ausgeübt. Patienten dieser Gruppe profitieren daher von der unterschiedlichen Galenik.

? Welchen Einfluss, glauben Sie, hat die Verfügbarkeit von Anagrelid-Generika und deren Unterschiede auf den Einsatz von Anagrelid bei ET?

Prof. Petrides: Durch die Verfügbarkeit von kostengünstigen Generika generell wird die Gruppe der Patienten mit Anagrelid-Therapie und auch mit Anagrelid-Erstlinientherapie sicherlich steigen. Generell gilt, dass Anagrelid als Substanz im Langzeitgebrauch sicherer im Vergleich zu Hydroxyurea, das als Chemotherapeutikum genotoxische Eigenschaften hat, ist. Bei einem Einsatz von Hydroxyurea ist ein leukämogenes Risiko sicherlich nicht auszuschließen. Hierzu gab es eine große nicht-interventionelle Studie mit 3649 ET-Patienten unter einer bis zu 7-jährigen zytoreduktiven Therapie, die jetzt in 2018 veröffentlicht wurde.⁴ Diese zeigt, dass Transformationen in eine akute Leukämie sowie die Zahl nicht-hämatologischer Malignome unter Hydroxyurea signifikant höher sind als unter Anagrelid, während unter Anagrelid mehr Blutungen (vor allem, wenn es in Kombination mit Aspirin eingenommen wird) und mehr Übergänge in eine Myelofibrose beobachtet werden.⁴ Mit Anagrelid als Substanz ist

man daher bezüglich eines leukämogenen Risikos einfach auf der sicheren Seite.

Vielen Dank für das Interview!

Das Interview führte
Dr. Natascha Terp

1. DGHO Onkopedia Leitlinie Essentielle (oder primäre) Thrombozythämie (ET) Sept. 2014: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/essentielle-oder-primare-thrombozythaemie-et/overview/html/index.html>
2. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka HM, Kralovics R, Petrides PE. Anagrelide compared With hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study. a randomized controlled trial. Blood 2013; 121: 1720-1728
3. Petrides PE et al. Pharmacokinetics, bioequivalence, tolerability and effects on platelet counts of two formulations of anagrelide in healthy volunteers and patients With thrombocythemia associated With chronic myeloproliferation. Clin Ther 2009; 31: 386-398
4. Birgegard G et al. Treatment of essential thrombocythemia in Europe: a prospective long-term observation Study of 3649 high-risk patients in the Evaluation of Anagrelide Efficacy and Long-term Safety Study haematologica 2018; 103 (1). 51-60

Zielgerichtete Therapie

für die essentielle Thrombozythämie¹

ANAGRELID AOP

- ▶ Die andere Anagrelid-Formulierung²
- ▶ Vorteilhaftes pharmakokinetisches Profil im Vergleich zu wirkungsgleichen Referenzprodukten³
- ▶ 1st Line Indikation für die essentielle Thrombozythämie¹
- ▶ Selektive Thrombozytenreduktion⁴
- ▶ Belegte Langzeitsicherheit und Wirksamkeit^{5,6}
- ▶ Nicht leukämogen^{4,7,8}

Anagrelid AOP 0,5 mg Hartkapseln: **Zus:** Wirkstoff: 0,5 mg Anagrelid als Anagrelidhydrochlorid 1 H₂O; Sonst. Bestandteile: Kapselhülle: Lactose-Monohydrat, Povidon K 30, Croscopovidon Typ A, mikrokristalline Cellulose (E460), Magnesiumstearat (E470b); Kapselhülle: Titandioxid (E171), Indigocarmin (E132), Gelatine, Wasser.
Anw.: Verringerung erhöhter Thrombozytenzahlen sowie damit in Zusammenhang steh. klin. Symptome bei Hochrisikopat. mit essenzieller Thrombozythämie (als Hochrisikopat. gilt ein Pat. der eines od. mehrere der folg. Merkmale aufweist: Alter \geq 60 Jahre, Thrombozytenzahl \geq 1000 x 10⁹/l, Anstieg d. Thrombozytenzahl um \geq 300 x 10⁹/l innerhalb von 3 Monaten, schwere thrombotisch-hämorrhagische od. ischämische Symptome in d. Vorgeschichte, vaskuläre Risikofakt.). **Gegenanz.:** Überempfindl. geg. d. Wirkstoff od. einen der sonst. Bestandt.; Kardiovask. Erkrank. Gr. 3 mit neg. Nutzen/Risiko-Bewertung od. Gr. 4 nach d. Kriterien d. South West Oncology Group, Schwere Nierenfunktionseinschränk. (Kreatinin-Clearance $<$ 30ml/min), Mittelschw. bis schw. Leberfunktionseinschränk. **Schwang.:** Anwend. während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Es liegen keine ausreich. Daten zur Anw. von Anagrelid bei Schwang. vor. **Stillz.:** Ob Anagrelid od. seine Metabol. beim Menschen in d. Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Behandl. mit Anagrelid sollte abgestellt werden. **Nebenw.:** Sehr häufig: Kopfschm.; Häufig: Anäm., Ekchymosen, Ödeme, Schwindel, Parästh., Schlafst., Palpitat., Tachykard., Hyperton., Epistaxis, Übelk., Diarrhö, Dyspeps., Ekzem, Rückenschm., Müdigk.; Gelegentlich: Thrombozytop., Blutungen, Hämatome, Gewichtszun., Depress., Nervosit., Xerostomie, Migräne, Sehst., Konjunkt., Tinnitus, Herzinsuff., kongest. Herzinsuff., Arrhythmie, supraventrik. Tachykardie, ventrik. Tachykardie, Synkope, Pulm. Hypert., Dyspnoe, Atemwegsinf., Erbrechen, Flatul., Obstip., Bauchschm., Alopezie, Pruritus, Myalg., Arthralg., Niereninsuff., Harnwegsinf., Schmerzen, Schwäche; Selten: Vorhofflimm., Angina pectoris, Myokardinfarkt, orthost. Hypotonie, Pleuraerguss, Pneumonie, Asthma, Gastritis, Appetitlosigkeit, Hautausschlag, Nykturie, Erhöht. Leberenzymw., grippeähnli. Sympt., Schüttelfr., Unwohlsein; Nicht bekannt: Torsade de Pointes, Lungenfib., tubulointerst. Nephritis; Über folgende Nebenwirk. wird in der Literatur berichtet: Panzytop., Flüssigkeitsretent., Gewichtsabn., Verwirrth., Amnesie, Somnol., Koordinationsst., Dysarthrie, Diplopie, Kardiomeg., Kardiomyop., Perikarderg., Vasodilat., Pleuraerg., pulm. Hypertension, Lungeninfilt., allerg. Alveol., Anorexie, Pankreat., gastroint. Blutungen, gastroint. Stör., Colitis, Zahnfleischbluten, trockene Haut, erhöh. Serum Kreatinin-Werte, thorak. Schm., Fieber, Ästhenie, Impotenz. **Warnhinweise:** Enthält Lactose. Jede Kapsel enthält 94 mg Lactose-Monohydrat. Pat. mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses AM nicht einnehmen. **Verschreibungspflichtig.** Weitere Informationen s. Fach-u. Gebrauchsinfo. **Zulassungsinhaber:** AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Wilhelminenstraße 91/II f, 1160 Wien, Österreich. Örtlicher Vertreter: AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH, Fraunhoferstraße 11, 85737 Ismaning. Email: office.de@aoporphan.com **Stand:** 04/2018

Literatur: 1 Fachinformation Anagrelid AOP, Stand: 04/2018. 2 Spezifikation des Europäischen Patents EP 2.367.539 B1. 3 Petrides PE et al., Clin Ther 2009;31:386-398. 4 Hong Y & Eruslimsky JD, Platelets 2002; 13, 381-386. 5 Penka M, Schwarz J et al., Vnitř Lek. 2013;59:516-31. 6 Gisslinger H et al., Blood 2013;121:1720-1728. 7 Fruchtman SM et al., Leuk Res. 2005;29:481-91. 8 Birgegård G et al., Curr Hematol Malig Rep 2016;11:348-55.

AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH, Fraunhoferstraße 11, 85737 Ismaning
T: +49 (0)89 954 296 633. F: +49 (0)89 954 296 634. E: office.de@aoporphan.com



AOP ORPHAN
FOCUS ON RARE DISEASES