

Behandlung der essentiellen Thrombozythämie

Ist mehr ASS besser für Patienten mit essentieller Thrombozythämie?

Hintergrund und Fragestellung: Die tägliche Gabe von 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) wird häufig bei Neudiagnose einer essentiellen Thrombozythämie (ET) empfohlen, obwohl prospektive Studien zu diesem Thema nicht vorliegen. In einer retrospektiven Analyse aus Spanien wurde ein Vorteil hinsichtlich des Schutzes vor tiefen Beinvenenthrombosen bei Patienten mit JAK2-positiver ET nachgewiesen [1]. Dass ASS eine protektive Wirkung bei Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien (MPN) besitzt, wurde in Studien bisher nur bei Patienten mit Polycythemia vera belegt [2].

Frühere Berichte sprachen dafür, dass eine Verteilung der täglichen Dosis ASS die biologische Wirksamkeit erhöht [3].

In einer aktuellen Studie haben Bianca Rocca und Alberto Tosetto mit Mitarbeitern mehrerer italienischer Kliniken den unterschiedlichen Einfluss unterschiedlicher ASS-Dosen auf die Funktion von Thrombozyten und das Gefäßendothel bei ET-Patienten untersucht [4].

Patienten und Methodik: In der multizentrischen doppelblinden Phase-II-Studie wurden drei verschiedene ASS-Dosierungen bei ET-Patienten untersucht – im Hinblick auf ihre Wirkung auf die Cyclooxygenase 1 (COX1, den ersten Schritt der TXA₂[Thromboxan A₂]-Synthese) in Megakaryozyten und Thrombozyten; die ausgeübte Hemmung wurde über die Bestimmung des residuellen Serum-Thromboxans B₂ (sTXB₂) ermittelt.

An der Studie nahmen 245 Patienten mit ET teil, die unter einer Dauertherapie mit 1 × täglich niedrig dosierter ASS standen. Sie wurden randomisiert in einem von drei Therapiearmen behandelt – mit:

- ▶ unverändert 1 × täglich (zum Frühstück) eingenommenen 100 mg ASS in magensaftresistenter Formulierung plus 200 mg Placebo (n = 86)
- ▶ 2 × täglich (zum Frühstück und Abendessen) eingenommenen 100 mg ASS in magensaftresistenter Formulierung plus 100 mg Placebo (n = 79)
- ▶ 3 × täglich (morgens, mittags, abends) eingenommenen 100 mg ASS in magensaftresistenter Formulierung (n = 80)

Die Teilnehmer nahmen ihre übliche ASS-Dosis für 7–10 aufeinanderfolgenden Tage bis zur Randomisierung ein („Run-in-Phase“). Dann nahmen alle Patienten während der zweiwöchigen Untersuchungsperiode in den verschiedenen Gruppen drei Tabletten (Verum oder Placebo) pro Tag ein. Zum Beginn und Ende der Randomisierungsperiode wurden Blut- und Urinproben gewonnen.

Rocca B et al. A randomized double-blind trial of 3 aspirin regimens to optimize antiplatelet therapy in essential thrombocythemia. *Blood*. 2020;136(2):171-182



Etwaige zytoreduktive Therapien wurden unverändert weitergeführt.

Ein primärer Endpunkt war die pharmakodynamische Wirksamkeit der verschiedenen Aspirindosierungen, erkennbar an der Beeinflussung der COX1-Aktivität. Der zweite primäre Endpunkt war eine potentielle Beeinflussung der gefäßprotektiven Wirkung der COX-2-Aktivität in Endothelzellen durch mehrfache ASS-Dosierung pro Tag. Dies kann durch Bestimmung des Prostaglandin-I₂-Metaboliten (PGIM) im Urin (pg/mg Kreatinin) ermittelt werden. Zusätzlich wurden durch Fragebögen Magenverträglichkeit und mikrovaskuläre Symptome wie zum Beispiel Erythromelalgie abgefragt.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der teilnehmenden Patienten betrug 60 Jahre, Frauen waren häufiger vertreten, die mittlere Thrombozytenwert lag bei 520.000/μl, bei 180 der 245 Patienten war die Mutation (JAK2 oder CALR) bekannt. Die mittlere sTXB₂-Konzentration vor Randomisation betrug 19 ng/ml mit erheblichen interindividuellen Unterschieden, wobei die überwiegende Zahl der Patienten eine unvollständige Hemmung der COX1-Aktivität zeigte.

Nach zwei Wochen der Einnahme von 2 × 100 mg bzw. 3 × 100 mg ASS waren die sTXB₂-Spiegel deutlich reduziert gegenüber den Ausgangswerten und gegenüber der 100-mg-Gruppe (auf 4 bzw. 2,5 ng/ml). Bei letzterer Gruppe blieb der starke Unterschied zwischen den einzelnen Teilnehmern über den zweiwöchigen Beobachtungszeitraum erhalten. Neben der Erniedrigung der sTXB₂-Werte war bei den beiden anderen Gruppen auch eine Abnahme der sTXB₂-Unterschiede zwischen den Teilnehmern zu beobachten – die Gruppen wurden also homogener.

Die Urinausscheidung von PGIM, einem Indikator der endothelialen COX2-Aktivität, blieb von der gewählten Therapie weitgehend unbeeinflusst.

Nach Patientenbefragungen war die 300-mg-ASS-Gesamtdosis mit höheren gastrointestinalen Beschwerden verbunden als die 200-mg- oder 100-mg-Dosierungen. Diese erforderten aber keine Intervention. Es ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der mikrovaskulären Störungen. Auch traten keine kardiovaskulären Ereignisse während der sehr kurzen Beobachtungsdauer auf.

Schlussfolgerungen der Autoren: Hohe Absolutwerte und ausgeprägte Unterschiede bei der sTXB₂-Konzentration zwischen einzelnen Individuen kennzeichnen die Wirkung von mit 100 mg niedrig dosiertem ASS, wobei die überwiegende Zahl der ET-Patienten biochemische Hinweise auf eine unzureichende Thrombozytenhemmung aufwiesen, wenn sie mit der Standard-100-mg-Dosis behandelt wurden.

Während die 200-mg-Dosierung die Unterschiede zwischen den Individuen bezüglich der sTXB₂-Spiegel weitgehend aufgehoben, war keine weitere Verbesserung erkennbar, wenn die 300-mg-Dosierung angewendet wurde.

– Kommentar von **Petro E. Petrides, München**

„Neue ASS-Standarddosis bei Patienten mit essentieller Thrombozythämie?“

200 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag: Ist das der neue Standard? Die hier kommentierte Studie liefert einen wesentlichen Beitrag zur Frage der Dosierung von ASS bei Patienten mit essentieller Thrombozythämie (ET).

Während die Wirksamkeit einer antithrombotischen Therapie mit einer niedrig dosierten ASS-Therapie bei der Polycythemia vera durch kontrollierte Studien belegt ist [2], ist diese Frage für Patienten mit ET bisher noch ungeklärt. Eine einzige retrospektive Studie zeigt bei einer Subgruppe der JAK2-positiven ET einen gewissen Schutz vor venösen Thrombosen [1].

Trotz der Anwendung von ASS können Patienten mit ET thrombotische Komplikationen entwickeln, sodass zytoreduktive zusätzliche Therapien angewendet werden müssen. Möglicherweise liegt dies auch an einer suboptimalen Anwendung von ASS bei diesen Patienten.

Warum nicht 2 × 50 mg ASS pro Tag?

Es hätte nahegelegen, zunächst die 100-mg-ASS-Dosierung mit der Gabe von 2 × 50 mg ASS pro Tag zu vergleichen. Für dieses Studiendesign hätte das pharmazeutische Unternehmen aber eigens ein magensaftresistentes 50-mg-Präparat produzieren müssen [5].

Warum die 100-mg-Dosierung bei vielen Patienten nicht ausreicht, ist noch unklar: Es wird diskutiert, dass die Hemmung der Cyclooxygenase-1-Aktivität durch eine erhöhte Produktion von Thrombozyten überkommen wird. Die dabei vermehrt produzierten retikulierten Thrombozyten sind offenbar weniger empfindlich für die Wirkung von ASS.

Expertenmeinung

In der Praxis habe ich bisher ASS 100 mg bei JAK2-positiver ET oder zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren empfohlen. Auch bei höheren Thrombozytenwerten ist die Einnahme sinnvoll, wobei die von Willebrand-Faktor-Aktivität bestimmt werden sollte (Grenzwert 30%). 2 × 100 mg setze ich bei Patienten ein, bei denen z. B. Mikrozirkulationsstörungen persistieren. Ich war bisher von einer Äquieffektivität von normalem und magensaftresistenten Aspirin ausgegangen, dies wird aber durch eine aktuelle Arbeit [6] in Frage gestellt.

Literatur

1. Alvarez-Larrán et al. *Blood*. 2010;116(8):1205-10
2. Landolfi R et al. *N Engl J Med*. 2004;350(2):114-24
3. Dillinger JG et al. *Thromb Res*. 2012;129(1):91-4
4. Rocca B et al. *Blood*. 2020;136(2):171-182
5. DeStefano V. Persönliche Mitteilung. 7. Juli 2020
6. Scavone M et al. *Thromb Haemost*. 2020; <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714351>



Prof. Dr. Petro E. Petrides

Referenzzentrum für chronisch myeloproliferative Neoplasien
Zweibrückenstr. 2, 80331 München
petrides@onkologiemuenchen.de

e.Medpedia

Die neue Online-Enzyklopädie

- Schnelles Nachschlagen mit gesichertem Wissen
- Zugriff auf das Wissen der medizinischen Referenzwerke
- Verfasst von über 2.800 Experten
- Ständig erweitert und aktualisiert

SpringerMedizin.de/eMedpedia

