

Höhepunkte des Amerikanischen Hämatologie-Kongresses New Orleans, 2009

Nicht-maligne Hämatologie

Dr. H.-G. Kopp



**Medizinische Universitätsklinik
Abt. Onkologie / Hämatologie**



Übersicht

1. TPO-Agonisten:

- Update

2. Neue Antikoagulanzen:

- Charakteristika
- ASH 2009 News

3. Thromboembolie – Neue ASH evidence-based guidelines:

- Statins in the prevention of VTE
- Primary prophylaxis of VTE in asymptomatic patients with antiphospholipid antibodies

4. Antikoagulation bei ambulanten Tumorpatienten:

- Metaanalyse
- Risikostratifikation - auf dem Weg zu evidence-based guidelines



TPO-Agonisten

Romiplostim - Nplate®

5-Year Update From An Open-Label Extension Study

291 Pt. mit chronischer ITP - Mediane Therapiedauer: 336 Tage (1 Wo. – ~5 J.)

Baseline Parameter:

- Ehemal. Studienpatienten
- Mittlere Dosis 4 µg/kg (range, 2-7)
- 33% splenektomiert

Ansprechen:

- 94% Thrombozyten $\geq 50.000/\mu\text{l}$ (erreicht nach 1 Woche)
- UAW: headache (32%); nasopharyngitis (30%); confusion/fatigue (each 28%).
- Bleeding (WHO °I-IV): gleichmäßig über Beobachtungsdauer verteilt, 19-32%
- Thromboembol. Ereignisse: 6% (17), keine Angaben zur Thrombozytenzahl
- KM-Retikulin: 9 Patienten, keine Veränderung im Verlauf
- Neutralisierende Antikörper: 2 Patienten, keine TPO-Kreuzreaktion

ASH 2009;#681



TPO-Agonisten

Romiplostim - Nplate®

Sekeres et al., ASCO 2009, Kantarjian et al, JCO 2010; 28(3): 437 ff.

Extension der Phase I/II-Studie, Pt. mit low-risk MDS und $< 50.000/\mu\text{l}$ Thrombo

Baseline Parameter:

-28 ehemal. Studienpatienten mit RA (11), RCMD (7), MDS-U (4), RAEB-1 (2), RCMD-RS (1), RARS (1), or missing (2).

Mittlere Behandlungsdauer: 41 Wochen, mittlere Dosis 748 μg (Q1-Q3: 493-821 μg). Alle 28 Pt. erhielten ≥ 8 Wochen Romiplostim

Ansprechen:

- 82% (23) zeigten einen Thrombozytenanstieg $>50.000/\mu\text{l}$, mediane Dauer 30 Wochen (Q1-Q3: 16-52).
- UAW: Epistaxis (36%), arthralgia (29%), anemia (21%), cough (21%).
- **5 möglicherweise Romiplostim-assoziierte (s)AEs**
- In 19 Pt. (64%) ≥ 1 Blutungsereignis, in 6 Fällen (21%) ≥ 1 WHO \geq III

Schlußfolgerung: effektiv i.d. Mehrzahl, “acceptable toxicity profile”

ASH 2009;#2765



TPO-Agonisten

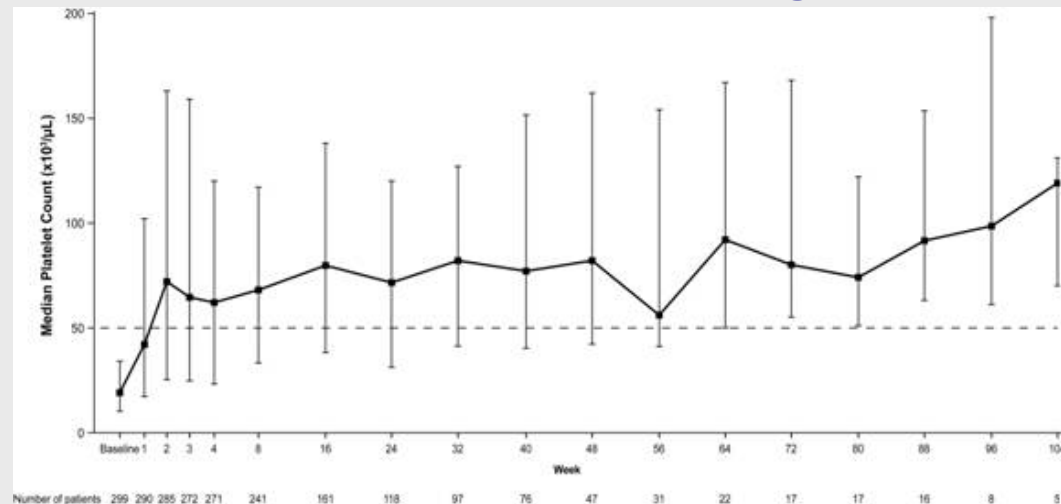
Eltrombopag - Revolade®

EXTEND Studie (Open Label Phase III)

299 Patienten mit chronischer ITP - Mediane Therapiedauer: 204 Tage (2–861)

Baseline Parameter:

- 33% mit concomitant ITP medication
- 38% splenektomiert
- Thrombozyten $<30.000/\mu\text{l}$ in 70%, alle $<50.000/\mu\text{l}$
- Blutungszeichen (WHO °I-IV): 56%



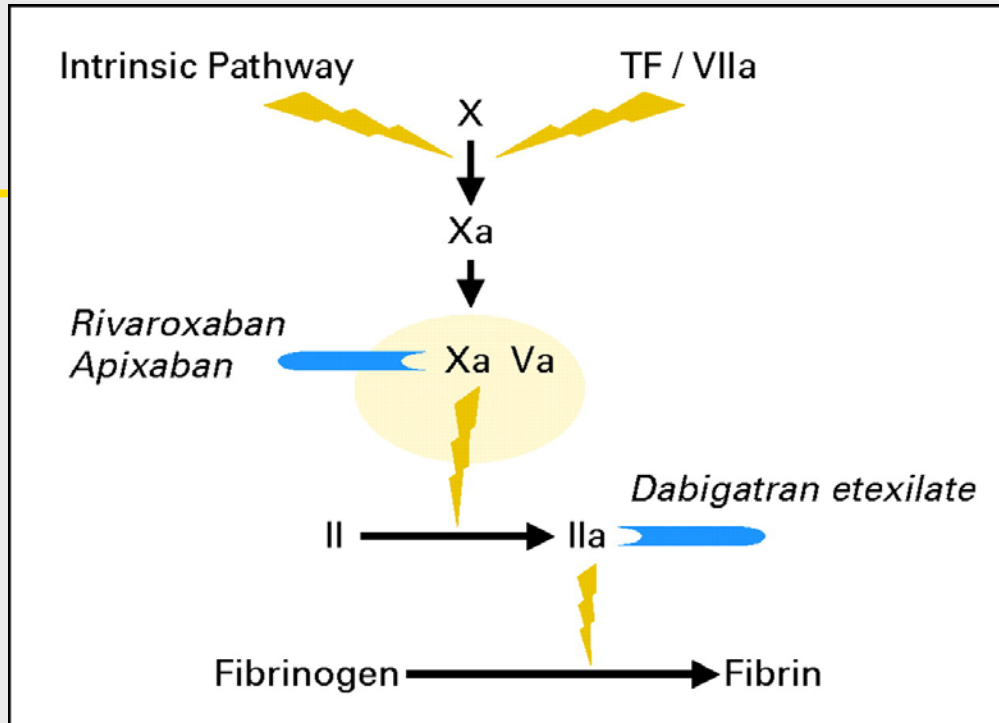
Ansprechen:

- In 86% (257/299) Thrombozyten $\geq 50.000/\mu\text{L}$ (n.s. diff. Splenektomie, ITP medication)
- Langzeitbehandelte über 37/52 Wochen (71%)
- Blutungszeichen (WHO °I-IV): 27%, 21%, 40%, 25% nach 6, 12, 18, 24 Monaten
- UAW: headache (23%), upper respiratory tract infection (17%), nasopharyngitis (17%), fatigue (13%), arthralgia (12%), diarrhea (11%).
- Thromboembol. Ereignisse: 13 Patienten (4%) bei Thrombozyten zw. $14.000-407.000/\mu\text{l}$
- KM-Untersuchungen: 86 (alle unauffällig)

(ASH 2009; # 682,#1326,#2410,#2423)



Neue Antikoagulanzen - Charakteristika



Levine MN;
JCO 2009; 27: 4912 ff

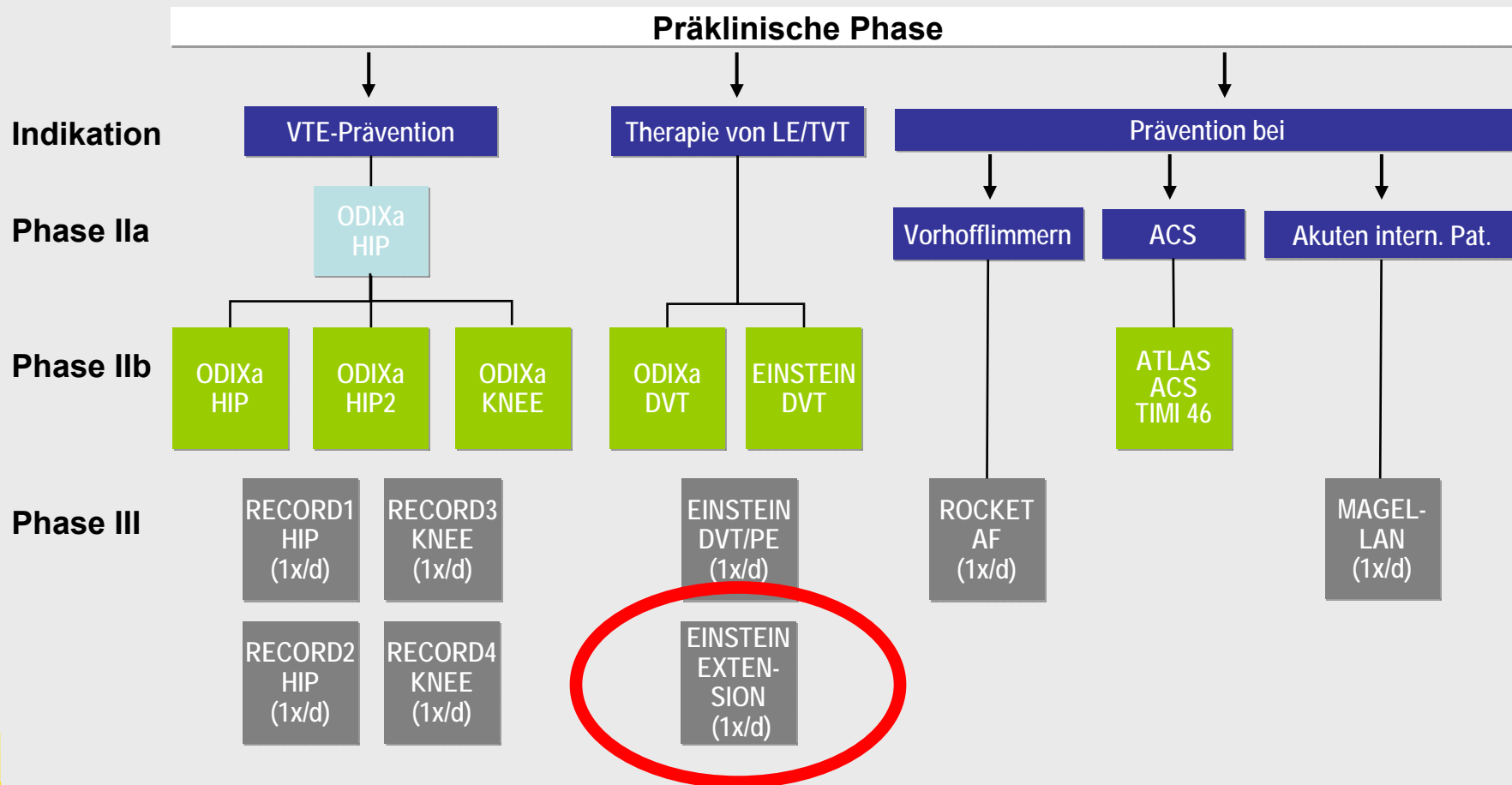
Garcia D et al.;
Blood 2010; 115(1): 15 ff.

| | Apixaban | Rivaroxaban | Dabigatran |
|-----------------------|--------------------|---|---|
| Brand name | — | Xarelto | Pradaxa |
| Target | Factor Xa | Factor Xa | Factor IIa |
| t _{max} , h | 1-3 ¹ | 2-4 ⁵ | 1.25-3 ⁴ |
| Half-life, h | 8-15 ¹ | 9-13 ⁵ | 12-14 ⁴ |
| Renal excretion | ~ 25% ¹ | 66% ²⁵ | 80% ⁴ |
| Food effect | Not reported | Delays absorption ²⁶ | Delays absorption ²⁷ |
| Effect of age | Not reported | Variable ²⁸ | None ²⁹ |
| Effect of body weight | Not reported | None ³⁰ | None ³¹ |
| Clinical status | — | Approved in Canada and Europe for VTE prevention after orthopedic surgery | Approved in Canada and Europe for VTE prevention after orthopedic surgery |

— indicates not applicable; and t_{max}, time to maximum plasma concentration.

Rivaroxaban (Xarelto®)

Studienprogramm



Rivaroxaban (Xarelto®)

Einstein-Extension

EINSTEIN-Dose Ranging Study, Blood 2008; 112(6): 2242-2247

Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Überlegenheitsstudie (Rivaroxaban 20 mg/d über weitere 6-12 Monate [nach abgeschlossener 6-12 monatiger Sekundärprophylaxe] vs. Placebo)

Primary Efficacy Endpoint: symptomatische Rezidiv-Thromboembolie

Primary Safety Endpoint: Major Bleeding

Ergebnisse: 1197 Pt. (02/2007 – 05/2009)

Mediane Therapiedauer: 190 Tage

Symptomat. Rezidiv-TE: 42 (7,1%) im Placeboarm vs. 8 (1,3%) im Rivaroxaban-Arm (hazard ratio, 0,18; 95 % CI; 0,09 – 0,39; $p < 0,0001$)

Major Bleeding: 0 mit Placebo vs. 4 (0,7%) mit Rivaroxaban ($p=0,106$), non-major in 7 (1,2%) vs. 32 (5,4%).

Schlußfolgerung: 20 mg Rivaroxaban einmal täglich korreliert mit einer 82% RR-Reduktion bzgl. Rezidiv-Thromboembolie in Patienten, die bereits 6-12 Monate Sekundärprophylaxe nach dem Index-Ereignis erhalten hatten.

ASH 2009;LBA--2



Dabigatran Etextilat (Pradaxa®) - Studienprogramm

Primary VTE Prevention



RENOVATE®

Study of extended thromboembolism prevention after hip surgery

Completed and published



RENOVATE® II

Study of extended thromboembolism prevention after hip surgery

Ongoing



REMOBILIZE®

Study of thromboembolism prevention after knee surgery

Completed and published



REMODEL™

Study of thromboembolism prevention after knee surgery

Completed and published

Stroke Prevention in Atrial Fibrillation



RELY®

Study of stroke prevention in atrial fibrillation

Completed and published

Acute VTE Treatment



RECOVER™

Study of treatment of venous thromboembolism

Completed and published



RECOVER™ II

Study of treatment of venous thromboembolism

Ongoing

Secondary VTE Prevention



RESONATE™

Study of secondary prevention of venous thromboembolism

Ongoing



REMEDY™

Study of secondary prevention of venous thromboembolism

Ongoing

Secondary Prevention of Cardiac Events in Patients with ACS (Phase II)



REDEEM™

Study in Acute Coronary Syndrome

Completed

VTE, venous thromboembolism; ACS, acute coronary syndrome; SPAF, stroke prevention in atrial fibrillation



Dabigatran Etexilat (Pradaxa®)

Dabigatran vs. Warfarin in the Treatment of VTE

N Engl J Med. 2009 Dec 10;361(24):2342ff.

RECOVER: Randomisierte Doppelblindstudie. 2539 Patienten erhielten zur Therapie einer VTE nach 5-11 Tagen Heparin Dabigatran Etexilate (150 mg 2x/d) oder Warfarin mit Ziel-INR 2,0-3,0 für eine Dauer von 6 Monaten.

Primary Efficacy Endpoint: symptomatische Rezidiv-Thromboembolie

Safety Endpoints: Major Bleeding, ACS, Transaminasen, Vitalzeichen, AEs

Ergebnisse:

Symptomat. Rezidiv-TE: 27 (2,2%) Warfarin vs. 30 (2,4%) Dabigatran (risk difference 0,4%)

Major Bleeding: 24 Warfarin vs. 20 Dabigatran, any Bleeding: 207 vs. 280 Pt.

Schlußfolgerung: Dabigatran Etexilat in fixer Dosierung ist gleich effektiv und sicher wie Warfarin (INR 2-3) in der Therapie der akuten venösen Thromboembolie.

ASH 2009; Plenary Session 6.12.2009



Neue Antikoagulanzen

Weitere Substanzen in Entwicklung

Table 1. Partial list of anticoagulants in development

| Agent | Company | Status, phase |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------|
| Direct thrombin inhibitors | | |
| Dabigatran etexilate | Boehringer Ingelheim | 3 |
| AZD0837 | Astra Zeneca | 2 |
| MCC 977 | Mitsubishi Pharma | 2 |
| Direct factor Xa inhibitors | | |
| Rivaroxaban | Bayer, Ortho-McNeill | 3 |
| Apixaban | Bristol-Myers Squibb, Pfizer | 3 |
| Betrixaban | Portola | 2 |
| YM150 | Astellas | 2 |
| Edoxaban (DU-176b) | Daichi Sankyo | 3 |
| TAK-442 | Takeda | 2 |
| Otamixaban* | Sanofi-Aventis | 2 |
| Indirect factor Xa inhibitor | | |
| Idraparinux* | Sanofi-Aventis | 3 |
| Idrabiotaparinux* | Sanofi-Aventis | 3 |
| Novel VKA | | |
| ATI-5923 | Aryx Therapeutics | 2b |

*Parenteral agent.

Garcia D et al.;
Blood 2010; 115(1): 15 ff.



ASH evidence-based guidelines 2009

Statins in the prevention of VTE

Fallvignette:

Eine 42-jährige Patientin, die in Ihrer Praxis wegen Übergewicht behandelt wird, ruft an und erzählt von ihrer Schwester, die eine Lungenarterienembolie erlitten hat. Weil sie kürzlich gelesen hatte, daß die Einnahme von Statinen mit einem verringerten Risiko venöser Thromboembolie assoziiert ist, möchte sie ein Statin rezeptiert haben, um ihr Lungenembolierisiko zu reduzieren.

Session: VENOUS VS. ARTERIAL THROMBOSIS



ASH evidence-based guidelines 2009

Statins in the prevention of VTE

| Studie | Typ | Teilnehmerzahl | Statin | Ergebnis |
|-----------------|----------------------------|------------------|--------------|---|
| Glynn 2009 | RCT (secondary outcome) | 8901/8901* | Rosuvastatin | HR 0.57 (0.37–0.86) |
| Ramcharan 2009 | Case-control | 4538/5914** | Jegl. Statin | OR 0.55 (0.46–0.67) |
| Sorensen 2009 | Case-control | 5824/58240** | Jegl. Statin | OR 0.74 (0.63–0.85) |
| Smeeth 2009 | Cohort study | 129.288/600.241* | Jegl. Statin | HR no statin vs. statin 1.18 (1.06–1.31) |
| Lacut 2004 | Case-control | 377/377** | Jegl. Statin | OR 0.42 (0.23–0.76) |
| Herrington 2002 | Nonrandomized comparison | 1712/1051* | Jegl. Statin | HR 0.40 (0.18–0.91) |
| Yang 2002 | Retrospective cohort study | 22.993/61.100* | Jegl. Statin | IRR current/recent statin use 0.8 (0.3–2.7) |
| Ray 2001 | Retrospective cohort study | 77.993/47.869* | Jegl. Statin | HR 0.78 (0.69–0.87) |

*VTE Prävalenz unter Statin-Einnahme/keine Statin-Einnahme bzw. **Statin-Einnahme/Nicht-Einnahme in Personen mit/ohne VTE

Fazit:

Keine Empfehlung zum Einsatz von Statinen als Thromboseprophylaxe („appreciable cost, potential side effects, uncertain benefit“) (Grad 2A)

Session: VENOUS VS. ARTERIAL THROMBOSIS



ASH evidence-based guidelines 2009

Primary prophylaxis of VTE in asymptomatic patients with antiphospholipid antibodies

Fallvignette:

Eine 35-jährige Patientin wird mit einer verlängerten aPTT aufgrund mehrfach nachgewiesener Antiphospholipid-Antikörper zu Ihnen überwiesen. Die Eigen- und Familienanamnese ist frei von thromboembolischen Ereignissen, es gibt keine Grunderkrankungen und keine Fehlgeburten. Die Patientin ist Nichtraucherin und nimmt keine oralen Kontrazeptiva. Der überweisende Kollege stellt die Patientin mit der Frage nach Primärprophylaxe thromboembolischer Komplikationen vor.

Session: THROMBOTIC RISK IN THE THROMBOCYTOPENIC PATIENT



ASH evidence-based guidelines 2009

Primary prophylaxis of VTE in asymptomatic patients with antiphospholipid antibodies

Systematische Literaturrecherche: 7 evaluierbare Studien, darunter 1 RCT (98 Pt, keine wirksame Thromboembolieprävention durch Einnahme von 81 mg ASS/d)

Fazit:

Patienten mit persistierendem Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern, aber ohne thromboembol. oder geburtshilfliche Komplikationen sollten individuell behandelt werden.

Vom routinemäßigen Einsatz von ASS bei diesen Patienten wird aufgrund des fraglichen Benefit bei bekanntem Blutungsrisiko abgeraten (Grad 2B)

Asymptomatische SLE-Patienten könnten von ASS und Hydroxychloroquin profitieren (Grad 2C)

Aggressive Thromboseprophylaxe während reversibler Hochrisikosituation sollte gewährleistet sein (2C), dabei bleibt die optimale Art und Dauer der Thromboseprophylaxe unbekannt.

Session: THROMBOTIC RISK IN THE THROMBOCYTOPENIC PATIENT



Antikoagulation bei Tumorpatienten:

LMWH-Prophylaxe in ambulanten Tumorpatienten - Metaanalyse

7 RCTs mit insgesamt 2.960 Pt. (1.685 LMWH vs. 1.275 Kontrollen), davon 3 RCTs mit versch. soliden Tumoren und jeweils 1 RCT bei Mamma-Ca., Bronchial-Ca., Pankreas-Ca., Glioblastom.

VTE-Ereignisse: 47 (2,8%) LMWH-Patienten vs. 74 (5,8%) Kontrollen

Relatives Risiko für VTE unter LMWH in allen Studien: 0,54 [95% CI: 0.38 – 0.78; P=.001]

Absolute Risikoreduktion unter LMWH: 2,55% [95% CI: 1.06% – 4.05%; P<.001]

Major bleeding events: 30 (1,78%) LMWH-Patienten vs. 15 (1,18%) Kontrollen

RR für major Bleeding unter LMWH in allen Studien: 1,74 [95% CI: 0.95 – 3.18; P=.071]

Anstieg des absoluten Risikos unter LMWH: 0,75% [95% CI: 0.17% – 1.33%; P=.011].

Fazit: LMWH Thromboseprophylaxe in ambulanten Tumorpatienten reduziert das relative VTE-Risiko um 46%. Allerdings ist das absolute Risiko dieser Patienten niedrig (absolute Risikoreduktion nur 2,6%).

„Additional research is needed to identify ambulatory cancer patients at increased risk for VTE, in whom VTE prophylaxis may have a more favorable risk-benefit ratio.“

ASH 2009;#490



Antikoagulation bei Tumorkranken: Auf dem Weg zu evidence-based guidelines

| Patient characteristic | Risk score |
|--|------------|
| Site of cancer | |
| Very high risk (stomach, pancreas) | 2 |
| High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular) | 1 |
| Prechemotherapy platelet count $350 \times 10^9/L$ or more | 1 |
| Hemoglobin level less than 100 g/L or use of red cell growth factors | 1 |
| Prechemotherapy leukocyte count more than $11 \times 10^9/L$ | 1 |
| BMI 35 kg/m^2 or more | 1 |

Risikokategorien:

| | | |
|---------------------|--------------|----------------------------|
| Low | Score | 0 |
| Intermediate | Score | 1-2 |
| High | Score | ≥ 3 |

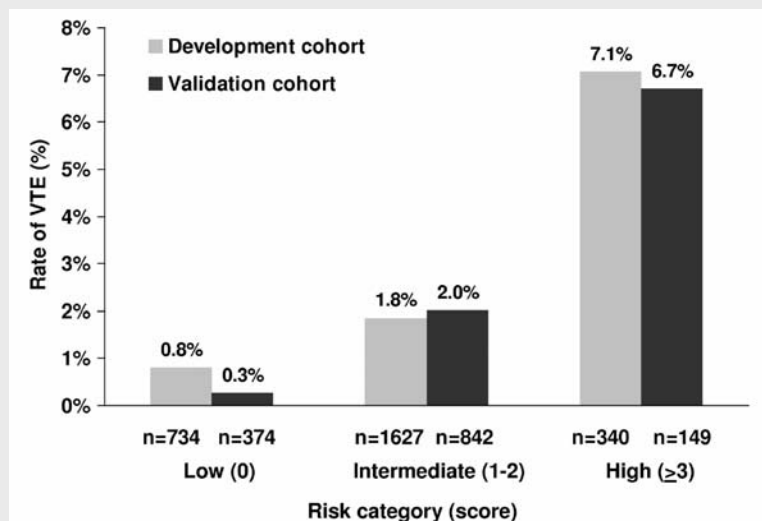


Figure 1. Rates of VTE according to scores from the risk model in the derivation and validation cohorts.

NHLBI-Studie (seit 07/09):

„Dalteparin Prophylaxis in High-Risk Ambulatory Cancer Patients initiating Chemotherapy“

- High Risk Patients
- 12 Wochen Dalteparin vs. Nichts
- Vstl. beendet 09/2013

Khorrana et al.; Blood 2008; 111: 4902-07



Danke für Ihre Aufmerksamkeit

