

## AML: Jeder Zehnte entwickelt Thrombosen

Die disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) tritt nicht nur bei soliden Tumoren auf, sondern auch bei akuter myeloischer Leukämie (AML). Bei AML fehlten bisher jedoch Daten zur Assoziation von DIG und Thromboembolien.

Um diesen Zusammenhang zu überprüfen, bestimmten niederländische Wissenschaftler in einer großen Kohortenstudie bei jüngeren AML-Patienten (Alter: 18–65 Jahre) mehrere DIG-Parameter (D-Dimer, Prothrombinzeit, Antithrombin, Fibrinogen, Alpha-2-Antiplasmin, Thrombozytenzahl) sowie den DIG-Score gemäß International Society of Thrombosis and Haemostasis, bei dem Werte  $\geq 5$  einer offensichtlichen DIG entsprechen. Die Befunde sollten anschließend in einer anderen Kohorte bei älteren Patienten ( $> 60$  Jahre) mit neu diagnostizierter AML validiert werden. Die Hypothese: Eine DIG bei Diagnose erhöht das Risiko für venöse und arterielle Thrombosen. 272 Patienten in der jüngeren Kohorte und 132 Patienten in der Validierungsgruppe gingen in die Auswertung

ein. Die Bestimmung der DIG-Parameter erfolgte median 6 Tage vor Chemotherapiebeginn. Nicht alle Parameter konnten bei allen Patienten bestimmt werden. Kein Patient erhielt eine Gerinnungsprophylaxe.

Bei 8,7% der jüngeren Patienten wurde eine Thrombose diagnostiziert (4,7% venös, 4,0% arteriell), 2,9% erlitten eine Lungenembolie, 1,4% eine Beinvenenthrombose und 0,4% Thrombosen in den Armen. Unter den Patienten mit arteriellen Thrombosen hatten 1,4% einen Herzinfarkt oder ein akutes Koronarereignis, 1,4% einen ischämischen Schlaganfall, 0,4% eine transitorische ischämische Attacke und 0,7% andere arterielle thrombotische Ereignisse.

8,5% der Patienten hatten einen DIG-Score  $\geq 5$ , in der Validierungsgruppe

waren es 6,3%. Die Wahrscheinlichkeit für arterielle und venöse Thrombosen war bei solchen Scores im Vergleich zu Werten  $< 5$  auf das mehr als Vierfache erhöht (Hazard Ratio [HR] 4,79, 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,71–13,45). Der DIG-Parameter mit dem stärksten Vorhersagewert war schließlich das D-Dimer (HR 12,3, 95%-KI 3,39–42,64). In der Validierungsgruppe lag die HR bei 7,82 (95%-KI 1,95–31,38). Das galt für D-Dimer-Werte  $> 4$  mg/l im Vergleich zu Werten  $\leq 4$  mg/l.

**Fazit:** Bei AML-Patienten sind venöse und arterielle Thrombosen während der Induktionschemotherapie besonders häufige Komplikationen der Blutgerinnung. Stärkster Prädiktor für solche Komplikationen war in der aktuellen Studie ein erhöhter D-Dimer-Wert.

Peter Leiner

Libourel EJ et al. Disseminated intravascular coagulation at diagnosis is a strong predictor for both arterial and venous thrombosis in newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016 Jun 28. [Epub ahead of print].

## AML bei älteren Patienten: Immunkonjugat verlängert Gesamtüberleben

Das gegen das CD33-Antigen gerichtete Immunkonjugat Gemtuzumab Ozogamicin ist eine neue Therapieoption für ältere Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML). Die Substanz scheint das Überleben im Vergleich zur Standardtherapie ohne gravierende Nebenwirkungen zu verlängern.

Patienten mit AML, die nicht mehr für eine intensive Chemotherapie infrage kommen, haben eine schlechte Prognose. Die Standardtherapie besteht hier aus Hydroxyurea (HU) oder niedrig dosiertem Cytarabin mit Best Supportive Care (BSC). Das schon in den 1990er-Jahren entwickelte Immunkonjugat Gemtuzumab Ozogamicin (GO) erweitert nun das Therapiearsenal. Anfängliche Schwierigkeiten in der Behandlung neu diagnostizierter Patienten scheinen überwunden: Niedriger dosiertes und fraktioniert gegebenes GO ist besser verträglich als die früheren Regimes, unter denen anhaltende Myelosuppression und hohe Lebertoxizität die Sterblichkeitsraten erhöht hat-

ten. Ein solches fraktioniertes Niedrigdosis-Regime wurde in der 2004 gestarteten Phase-II/III-Studie AML-19 der EORTC und der italienischen GIMEMA eingesetzt.

Insgesamt 237 Patienten (Alter:  $> 60$  Jahre) mit neu diagnostizierter AML erhielten entweder das Immunkonjugat plus HU plus BSC oder lediglich HU/BSC. Beim primären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) erwies sich das Immunkonjugat mit  $p = 0,005$  als statistisch signifikant überlegen, wenngleich die Absolutwerte mit median 4,9 vs. 3,6 Monaten eher ernüchternd sind. Die Hazard Ratio betrug 0,69. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag unter GO bei 24,3%, unter BSC bei 9,7%, die Überlegenheit des Im-

munkonjugats war konsistent über alle Subgruppen zu sehen. Eine hohe CD33-Expression, ein günstiges bzw. intermediäres zytogenetisches Risikoprofil sowie weibliches Geschlecht korrelierten mit einer besseren Prognose. 27% der GO-Patienten zeigten eine komplette Remission. Das Nebenwirkungsprofil war in beiden Gruppen vergleichbar.

**Fazit:** Ältere Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht mehr für eine intensive Chemotherapie infrage kommen, profitieren von GO in niedriger Dosierung in punkto Gesamtüberleben – vor allem, wenn die Zytogenetik günstig und die CD33-Expression hoch ist.

Barbara Kreutzkamp

Amadori S et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):972-9.