

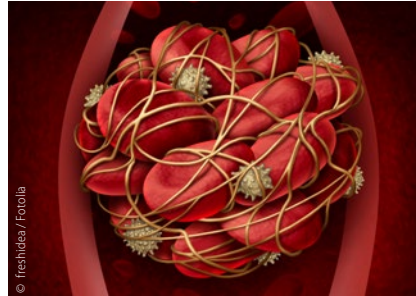
Thromboseprophylaxe

DOAK auch für Krebspatienten geeignet?

Eine Prophylaxe mit dem direkten oralen Antikoagulans (DOAK) Apixaban konnte das Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit aktiven Malignomen signifikant reduzieren. Dafür kam es im Vergleich zu Placebo häufiger zu schweren Blutungen, wie eine aktuelle Studie zeigt.

Krebspatienten haben ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Eine parenterale Thromboseprophylaxe wird in den Leitlinien jedoch nicht routinemäßig empfohlen, da die absolute Risikoreduktion mäßig ausfällt und eine parenterale Thromboseprophylaxe darüber hinaus mit einem erhöhten Blutungsrisiko, hohen Kosten und der Unannehmlichkeit täglicher Injektionen verbunden ist. Die Leitlinien der Ame-

rican Society of Hematology (ASH) empfehlen für Patienten mit aktiven Neoplasien niedermolekulares Heparin (NMH) oder als zweite Wahl Acetylsalicylsäure. Ob DOAK in dieser Indikati-



Das Risiko für venöse Thromboembolien ist bei Krebspatienten erhöht.

on sicher und effektiv wären, war bislang unbekannt.

In einer randomisierten, doppelblinden Studie mit 563 Patienten wurde die Effektivität des direkten Faktor-Xa-Inhibitors Apixaban (2,5 mg zweimal täglich) zur Thromboseprophylaxe untersucht. Diese Patienten begannen gerade die Chemotherapie und hatten ein mittleres bis hohes Risiko für VTE (Khorana-Score ≥ 2).

Während des Beobachtungszeitraums von 180 Tagen kam es unter Apixaban weniger als halb so häufig zu VTE wie unter Placebo (4,2 vs. 10,2%; $p < 0,001$). Tiefe Beinvenenthrombosen traten unter Apixaban seltener auf als unter Placebo (2,4 vs. 4,4%), ebenso Lungenembolien (1,7 vs. 5,8%). Dafür verdoppelte sich die Rate schwerer Blutungsereignisse (3,5 vs. 1,8%; $p = 0,046$).

Sophie Christoph

Carrier M et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):711-9

Triple-negatives Mammakarzinom

HRD als Prädiktor für die Therapieresponse

Bei triple-negativem Mammakarzinom ist ein homologer Rekombinationsmangel (HRD) ein Prädiktor für das pathologisch vollständige Ansprechen (pCR), wenn Carboplatin der neoadjuvanten Therapie hinzugefügt wird. Das zeigte eine Studie mit 588 Patientinnen. Sie wurden auf Paclitaxel plus nicht pegyliertes liposomales Doxorubicin (PM) oder PM plus Carboplatin (PMCb) randomisiert. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 47,3 (Spanne 1,7–62,8) Monate.

Nur bei Patientinnen mit triple-negativem Tumor zeigte sich nach der Therapie mit PmCb eine bessere Rate für das krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben als nach PM (86,1 vs. 75,8%; Hazard Ratio [HR] 0,56; $p = 0,022$). Die Rate für das 3-Jahres-Gesamtüberleben betrug 91,9 versus 86,0%; dieser Unterschied war nicht signifikant (HR 0,60; 95%-Konfidenzintervall 0,32–1,12). Bei 70,5% der triple-negativen Tumoren fand sich ein HRD-positiver Befund, davon in 60,3% der Fälle ein hoher HRD-Score ohne BRCA-Mutationen. HRD erwies sich als unabhängiger Prädiktor für die pCR (ypT0 ypN0) (Odds Ratio [OR] 2,60; $p = 0,008$).

Die Zugabe von Carboplatin zu PM steigerte bei HRD-positiven Tumoren die pCR-Rate signifikant (33,9 vs. 63,5%; $p = 0,001$), jedoch nur marginal bei HRD-negativen Tumoren (20,0 vs. 29,6%; $p = 0,540$). Die pCR-Raten waren bei Patientinnen mit hohem HRD-Score ohne BRCA-Mutation unter PmCb signifikant

höher als unter PM (63,2 vs. 31,7%; OR 3,69; $p = 0,005$). Die krankheitsfreien Überlebensraten verbesserten sich durch die Zugabe von Carboplatin sowohl bei HRD-negativen (HR 0,44; $p = 0,086$) als auch bei HRD-positiven Tumoren (HR 0,49; $p = 0,059$).

Kathrin von Kieseritzky

Loibl S et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol.* 2018;29(12):2341-7

kurz notiert

ClpP: Neues Target für die Krebstherapie?

Imperidone sind eine neue onkologische Wirkstoffklasse. Ein Vertreter dieser Gruppe – ONC201 – wird zurzeit bei verschiedenen Entitäten klinisch getestet, ein zweiter – ONC212 – befindet sich in präklinischer Prüfung. Trotz Erfolge in frühen klinischen Studien war bisher weitgehend umstritten, wie Imperidone Tumorzellen abtöten. Zwei fast zeitgleich publizierte neue Arbeiten deuten nun daraufhin, dass das mitochondriale Enzym ClpP („caseinolytic protease P“) ein wichtiges Target für die Imperidone darstellt [Graves PR et al. *ACS Chem Biol.* 2019; <http://doi.org/c5jh>; Ishizawa J et al. *Cancer Cell.* 2019; <http://doi.org/c5jb>].

Gemeinsam liefern die Studien Hinweise, dass Imperidone als Agonisten von ClpP in Krebszellen die Proteolyse von mitochondrialen Proteinen ankurbeln. Diese Proteolyse stört dann offenbar die Atmungskette in den Mitochondrien, was zum Tod der Krebszellen führt. Für nicht maligne Zellen scheint die ClpP-Hyperaktivierung dagegen nicht tödlich zu sein. Die Wirkung der Therapie ist zudem unabhängig davon, ob das Tumorsuppressorgen TP53 mutiert ist oder nicht. Die Ergebnisse wecken die Hoffnung, dass die Aktivierung der mitochondrialen Proteolyse ganz generell ein neues Wirkprinzip für die Krebstherapie darstellen könnte, wie das Team um Jo Ishizawa, Houston, TX/USA, in ihrer Veröffentlichung schreibt. 16 Studien laufen zurzeit zum ClpP-Aktivator ONC201 [<https://tinyurl.com/ClinicalTrials-ONC201>].

Moritz Borchers