

*Chronische myeloische Leukämie (CML)***Neue Studienresultate mit spezifischen Bcr-Abl-Hemmern**

Auf dem ASH-Kongress wurden neueste Daten zur Therapie der CML mit Bcr-Abl-Inhibitoren vorgestellt. Einige der wichtigsten Ergebnisse: Ein grosser Teil, doch längst nicht alle CML-Patienten in chronischer Phase zeigen ein zufriedenstellendes initiales Ansprechen auf Imatinib in der Erstlinie; dies gilt auch bei Dosisverdopplung. Dasatinib, 100 mg einmal täglich, bietet in der Zweitlinientherapie eine vergleichbare Wirksamkeit wie die bisherige Standarddosierung (2 x 70 mg/Tag) bei signifikant verbessertem Nebenwirkungsprofil, so neue Studienresultate.

Die Behandlung der CML hat sich mit der Einführung von spezifischen Bcr-Abl-Hemmern entscheidend verbessert. Reagiert ein Patient mit einer anhaltenden kompletten, molekularen Remission auf die Therapie mit Imatinib (Glivec®), so gibt es erste Hinweise darauf, dass die Therapie sogar abgesetzt werden kann, ohne dass es zu einem Wiederaufflammen der Erkrankung kommt.

Jedoch zeigen nicht alle Patienten ein zufriedenstellendes Ansprechen auf Imatinib und benötigen daher alternative Therapien. In der Zweitlinientherapie der CML in chronischer Phase zeigt sich mit Dasatinib (Sprycel®) unter der jetzt erprobten Dosierung von 100 mg einmal täglich eine vergleichbare Wirksamkeit wie unter herkömmlicher Dosierung (2 x 70 mg täglich) – allerdings bei signifikant verbessertem Nebenwirkungsprofil. Die Swissmedic hat daher neu die Sprycel®-Dosierung von 100 mg einmal täglich zur Zweitlinienbehandlung der CML in chronischer Phase zugelassen.

IRIS-Studie: Sieben Jahre Follow-up

Auf dem Hämatologiekongress in San Francisco wurden die neuesten Daten der IRIS-Studie mit Imatinib (Glivec®) nach sieben Jahren Beobachtungszeit vorgestellt. IRIS untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Imatinib bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in chronischer Phase. Nach sieben Jahren befanden sich in der Studiengruppe noch 60% des ursprünglichen Kollektivs (332 von 553 Patienten). Die häufigsten

Gründe für den Abbruch der Imatinib-Therapie innerhalb der Studie umfassen unter anderem unzureichende Wirksamkeit respektive Progression in 15%, Nebenwirkungen in 5% und Knochenmarkstransplantationen in 3% der Fälle (1).

Von den 553 initial mit Imatinib behandelten Patienten zeigten 18% zu keinem Zeitpunkt im Verlauf der Studie ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR). Von den insgesamt 456 Patienten, welche innerhalb der sieben Jahre eine CCyR erreichten, verloren 79 Patienten (17%) diese im Studienverlauf wieder. Das Erreichen einer CCyR ist somit keine Garantie für eine Progressionsfreiheit. CML-Patienten, die auf Imatinib nicht adäquat ansprechen respektive das Medikament nicht vertragen, benötigen alternative Therapiekonzepte.

Imatinib 400 mg versus 800 mg

IRIS zeigte, dass bei Patienten, welche nach 12 Monaten Imatinib-Therapie ein relevantes molekulares Ansprechen (0,1% Bcr-Abl/Abl IS) zeigen, kein weiteres Progressionsrisiko besteht (Risiko im weiteren Verlauf auf 0 reduziert) (4). Mit der TOPS-Studie (= Tyrosin Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity) soll die Frage untersucht werden, ob mehr Patienten ein relevantes molekulares Ansprechen zeigen, wenn sie von Beginn an mit Imatinib 800 mg/Tag statt mit der Standarddosis von 400 mg/Tag behandelt werden. Dazu wurden 476 CML-Patienten in früher chronischer Phase im Verhältnis 2:1 entweder mit Imatinib 400 mg/Tag oder Imatinib 800 mg/Tag behandelt.

Primärer Endpunkt war das Erreichen einer relevanten molekularen Remission nach zwölf Monaten.

Die Ergebnisse: Trotz eines initial schnelleren Ansprechens unter Imatinib 800 mg/Tag erreichte ein vergleichbarer Anteil von Patienten in beiden untersuchten Studienarmen nach 12 Monaten eine relevante molekulare Remission (MMR). Der primäre Endpunkt der Studie wurde somit verfehlt. Die Therapie mit einer eskalierten Imatinib-Dosierung von 800 mg/Tag in der Erstlinie der CML in chronischer Phase scheint somit keinen Vorteil hinsichtlich des Erreichens einer MMR nach 12 Monaten mit sich zu bringen (2).

Molekulares Ansprechen entscheidend für das Progressionsrisiko

Um eine anhaltende Remission zu erreichen, müssen gemäss Empfehlungen des European LeukemiaNet gewisse Meilensteine unter der Imatinib-Therapie, die anhand der IRIS-Studie definiert wurden, erreicht werden. So gilt es, ein komplettes zytogenetisches Ansprechen nach 12 Monaten und ein relevantes molekulares Ansprechen nach 18 Monaten zu erzielen. Ein Nichterreichen dieser Meilensteine bedeutet ein suboptimales Ansprechen respektive Versagen (3) (Tabelle 1).

Als Marker für das progressionsfreie Überleben scheint das molekulare Ansprechen zunehmend an Bedeutung zu gewinnen. In einer Substudie von IRIS mit 476 Patienten wurde der prognostische Wert des molekularen Ansprechens zu festgelegten Zeitpunkten evaluiert (4). Es zeigte sich, dass das Niveau des molekularen Ansprechens nach 6, 12 und 18 Monaten prädiktiv für das Langzeitergebnis der Therapie ist (vgl. Tabelle 2).

Bis heute machen die Empfehlungen des European LeukemiaNet hinsichtlich der Relevanz des Erreichens einer kompletten molekularen Remission (CMR: Reduktion der Bcr-Abl/Abl Ratio um 5 Log-

Tabelle 1:
Definitionen des Imatinib-Versagens und des suboptimalen Ansprechens gemäss Empfehlungen des ELN (3)

Monate	Versagen	Suboptimales Ansprechen
3	kein hämatologisches Ansprechen	kein komplettes hämatologisches Ansprechen
6	kein zytogenetisches Ansprechen	kein partielles zytogenetisches Ansprechen
12	kein relevantes zytogenetisches Ansprechen	kein komplettes zytogenetisches Ansprechen
18	kein komplettes zytogenetisches Ansprechen	kein relevantes molekulares Ansprechen

Tabelle 2:
Langzeitresultate (geschätzte Rate nach 72 Monaten) in Abhängigkeit des molekularen Ansprechens nach 6, 12 und 18 Monaten (4).

BCR-ABL-Kategorien	≤ 0,1% (MMR)	> 0,1–≤ 1%	> 1–≤ 10%	> 10%
6 Monate Landmark	<i>n</i> = 86	<i>n</i> = 89	<i>n</i> = 44	<i>n</i> = 39
EFS-Rate nach 72 Monaten	90%	94%	88%	55%
% ohne AP/BC nach 72 Monaten	96%	100%	95%	74%
12 Monate Landmark	<i>n</i> = 153	<i>n</i> = 90	<i>n</i> = 36	<i>n</i> = 26
EFS-Rate nach 72 Monaten	94%	93%	67%	46%
% ohne AP/BC nach 72 Monaten	100%	96%	83%	76%
18 Monate Landmark	<i>n</i> = 164	<i>n</i> = 48	<i>n</i> = 25	<i>n</i> = 16
EFS-Rate nach 72 Monaten	98%*	89%*	67%	47%
% ohne AP/BC nach 72 Monaten	100%	96%	83%	82%

**p* = 0,0137. Keiner der weiteren Vergleiche zwischen MMR und > 0,1–≤ 1% BAC war statistisch signifikant.
MMR: major molecular response
EFS: event-free survival

Stufen) für den weiteren Therapieerfolg keine Aussage. Diese Therapieantwort könnte jedoch in Zukunft zunehmend an Relevanz gewinnen und als Anhaltspunkt dafür dienen, ob der Patient möglicherweise als geheilt gilt und die Imatinib-Therapie daher terminiert werden kann. Erste Ergebnisse in dieser Richtung wurden am ASH im Rahmen der STIM-(Stop-Imatinib-)Studie diskutiert. (6).

STIM-Studie: anhaltende CMR

Für einige CML-Patienten scheint das Absetzen der Imatinib-Therapie nach Erreichen einer anhaltenden kompletten, molekularen Remission (CMR) ohne Risiko eines Rückfalls möglich zu sein. Die erste Analyse der STIM-Studie von Mahon et al. untermauert die Ergebnisse einer kürzlich publizierten Pilotstudie (5). Diese ergab, dass eine einmal erzielte CMR nach Imatinib-Stopp bei einigen Patienten erhalten bleibt, insbesondere wenn diese mit Interferon vorbehandelt wurden.

In der Pilotstudie zeigten 7 von 15 Patienten innerhalb von 6 Monaten nach Absetzen von Imatinib einen Verlust ihrer CMR. In allen Fällen wurde nach der Wiederaufnahme der Behandlung erneut eine CMR erreicht. Bei den anderen 8 Patienten (alle mit Interferon vorbehandelt) bestand die CMR nach Absetzen von Imatinib fort (Follow-up von median 37 Monaten). In die nachfolgende STIM-Studie (6) wurden 50 Patienten aus 18 Zentren in Frankreich eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 62 Jahren, 25 Patienten waren nicht mit Interferon vorbehandelt. Alle Patienten hatten Imatinib für mindestens 3 Jahre erhalten und zeigten eine anhaltende CMR seit mindestens 2 Jahren. Bis Juli 2008 war ein Follow-up von ≥ 6 Monaten für 34 Patienten verfügbar. Nach Absetzen von Imatinib hatten 18 dieser Patienten innerhalb der ersten 6 Monate ein molekulares Rezidiv, 1 weiterer Patient nach 6 Monaten. Nach dem Absetzen von Imatinib konnten 15 Patienten ihre CMR bisher erhalten. 10 dieser 15 Pa-

tienten waren mit Interferon vorbehandelt.

Dasatinib in neuer Dosierung zugelassen: optimiertes Nebenwirkungsprofil

Dasatinib (Sprycel®) ist der potenteste zugelassene BCR-ABL-Inhibitor (in vitro 325-mal stärker als Imatinib und 16-mal stärker als Nilotinib) (7). Bis vor Kurzem lag die empfohlene Dosierung für Dasatinib bei CML-Patienten in der chronischen Phase mit Progression, Resistenz gegenüber optimaler Imatinib-Dosierung respektive Imatinib-assoziiierter Toxizität bei 70 mg zweimal täglich. In dieser Dosierung stellten Pleuraergüsse als Nebenwirkungen der Therapie ein relevantes Problem dar.

Dies führte zur Überprüfung von weiteren Dosierungsschemata im Rahmen der Phase-III-CA-180-034-Studie mit total 670 Patienten. In der Studie wurden Imatinib-resistente beziehungsweise -intolerante CML-Patienten in chronischer Phase in vier Arme mit unterschiedlichen Dosierungsschemata randomisiert (70 mg BID, 140 mg QD, 50 mg BID und 100 mg BID) (8).

Die Zweijahresdaten dieser Studie wurden im Rahmen des ASH-Kongresses präsentiert: Nach 2 Jahren wurden unter der neuen Dosierung mit 100 mg einmal täglich im Vergleich zu den anderen untersuchten Dosierungsschemata signifikant weniger Pleuraergüsse (alle Schweregrade) verzeichnet (14% mit 100 mg QD vs. 23–25% mit anderen Dosierungsschemata, *p* = 0,049). Auch die Raten von Thrombozytopenie der Grade 3 und 4 waren signifikant niedriger, wenn Dasatinib in der Dosierung 100 mg einmal täglich gegeben wurde (8). Dabei ist die 100-mg-Dosierung genauso wirksam wie 70 mg zweimal täglich. *Aufgrund dieser Studie hat Swissmedic entschieden, neu die Dasatinib-Dosierung von 100 mg einmal täglich für die Zweitlinienbehandlung von CML in chronischer Phase zuzulassen.* ▲

Gerhard Emrich

Die Berichterstattung wurde von Bristol Myers Squibb finanziell unterstützt.

Referenzen:

1. O'Brien SG et al.: International Randomized Study of Interferon Versus ST1571 (IRIS) 7-Year Follow-up: Sustained Survival, Low Rate of Transformation and Increased Rate of Major Molecular Response (MMR) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib (IM). ASH 2008, Abstract 186.
2. Cortes J et al.: A Phase III, Randomized, Open-Label Study of 400 Mg Versus 800 Mg of Imatinib Mesylate (IM) in Patients (pts) with Newly Diagnosed, Previously Untreated Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Using Molecular Endpoints: 1-Year Results of TOPS (Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity) Study. ASH 2008, Abstract 335.
3. Baccarani M et al.: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809–20.
4. Huges TP et al.: Reduction of BCR-ABL Transcript Levels at 6, 12, and 18 Months (mo) Correlates with Long-Term Outcomes on Imatinib (IM) at 72 Mo: An Analysis from the International Randomized Study of Interferon versus ST1571 (IRIS) in Patients (pts) with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP). ASH 2008, Abstract 334.
5. Rousselot P et al.: Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007; 109: 58–60.
6. Mahon FH et al.: Is It Possible to Stop Imatinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia? An Update from a French Pilot Study and First Results from the Multicentre «Stop Imatinib» (STIM) Study. ASH 2008, Abstract 187.
7. O'Hare T et al.: In vitro Activity of Bcr-Abl Inhibitors AMN 107 and BMS-354825 against Clinically relevant Imatinib-Resistant Abl Kinase Domain Mutants. *Cancer Res* 2005; 65: 4500–05.
8. Shah NP et al.: Dasatinib Dose-Optimization in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP): Two Year Data from CA180-034 Show Equivalent Long-Term Efficacy and Improved Safety with 100 mg Once Daily Dose. ASH 2008, Abstract 3225.