

Highlights bei MDS und CML

Therapeutisches Neuland wird gesichert

Auf dem weltweit grössten Hämatologiekongress nahmen die Beiträge zur Diagnostik und Therapie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) sowie des myelodysplastischen Syndroms (MDS) auch dieses Jahr wieder einen breiten Raum ein. So stellte sich schon vor Kongressbeginn die Frage, ob sich zehn Jahre nach Einführung der Imatinibtherapie in der Behandlung der CML ein erneuter Wechsel in der Erstlinienbehandlung ankündigt.

Chronische myeloische Leukämie (CML)

Bald neue Erstlinientherapie?

Die aus meiner persönlichen Sicht wichtigste Arbeit (Abstract #LBA-1) zur CML kam als «late-breaking abstract»: Die hier präsentierten Daten einer multizentrischen, prospektiv randomisierten Studie suggerieren eine überlegene Wirksamkeit der Nilotinib-(Tasigna®)-Erstlinientherapie (N: 2 x 300 mg und N: 2 x 400 mg) bezüglich der «complete cytogenetic response» (CCyR) und der «major molecular response» (MMR) gegenüber der heutigen Standardtherapie mit Imatinib (Glivec®, I: 1 x 400 mg) bei gleichzeitig gutem Nebenwirkungsprofil: Die CCyR betrug nach 12 Monaten unter der N300-Dosierung 80% und unter der N400-Gabe 78% versus 65% unter der Imatinibtherapie (I400). Die MMR betrug nach 12 Monaten unter N300 44%, unter N400 43% gegenüber 22% unter der Imatinibbehandlung (I400). Das überzeugendste Argument für die Nilotinibbehandlung ergibt sich aus den Resultaten zur Progression der Patienten: Die Progression von der chronischen Phase (CP) in die akzellerierte Phase (AP) respektive in die Blastenkrise (BK) betrug sowohl unter N300 als auch unter N400 < 1%, dagegen unter Imatinib 4%.

Da auch zwei weitere, nicht randomisierte Arbeiten (#338 mit Dasatinib/Sprycel®, 1 x 100 mg/Tag; #341 mit Nilotinib, 2 x 400 mg/Tag) in die gleiche Richtung weisen, stellt sich die Frage, ob nicht heute schon, bevor Daten zum «event free survival» (EFS) und «overall survival» (OS) vorliegen, die Erstlinientherapie der CML mit Nilotinib – oder möglicherweise auch

mit Dasatinib – und nicht mit Imatinib erfolgen sollte.

Neue Wirksamkeitskriterien zur Verlaufsbeobachtung?

Welche Antwort man hier auch geben mag, in jedem Fall, von grosser Bedeutung sind die Kriterien, mit denen man die Wirksamkeit einer einmal gewählten CML-Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren beurteilen soll, von grosser Bedeutung. Hier erscheint es neben dem CCyR (nach 12 Monaten) respektive MMR (nach 18 Monaten, siehe auch #2196) wichtig, dauerhaft eine «complete molecular response» (CMR) zu erreichen (= bcr-abl RQ-PCR-Negativität oder < 1 x 10⁷ Tumorzellen; #505). Die Entwicklung von neuen zytogenetischen Aberrationen in der CCyR hingegen, selbst wenn sie ähnlich denen sind, die bei MDS oder AML beobachtet werden können, scheint von keiner prognostischen Relevanz zu sein (#1108).

Neben den bcr-abl-Mutationen (siehe unten) werden, um ein Therapieversagen unter Imatinib vorauszusagen, verschiedene Labormethoden vorgeschlagen: die indirekte Messung der Imatinibaufnahme in die CML-Zelle mittels der «human organic cation transporter»-(hOCT1)-Aktivität (#1117) sowie die indirekte Messung des Imatinibeffluxes aus der CML-Zelle mittels der Polymorphismen des P-gp/MDR1-Gens (ABCB1; #2208). Keine davon hat sich bisher wirklich etabliert.

Jedoch kann die Messung des Imatinib-Nadir-Spiegels im Plasma Anlass sein, die Imatinibdosis zu erhöhen (#2213) und damit ein Therapieversagen zu verhindern (#1131). Verschiedene Studien wiesen darauf hin (#1125, #1131), dass eine hoch

dosierte Imatinibtherapie (600 mg/Tag bis 800 mg/Tag) der bisherigen Standardtherapie bezüglich Wirksamkeit überlegen sein könnte, allerdings bei schlechterem Nebenwirkungsprofil.

Erhaltungstherapie mit Interferon alpha?

Neben der Erhöhung der Imatinibdosis wurde auch die Kombination mit einem in der CML-Therapie altbekanntem Medikament, dem Interferon alpha (IFN- α), untersucht: Während eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie (#340) für die Kombinationstherapie (Imatinib 400 mg/Tag plus IFN- α 90 μ g/w) gegenüber der Standardtherapie (Imatinib 400 mg/Tag) nach 18 Monaten eine bessere MMR (62 vs. 41%) und CMR (15 vs. 4%) zeigen konnte, fielen in einer zweiten Studie nach 24 Monaten die MMR (63,8 vs. 63,3%) und CCyR (78,3 vs. 77,6%) nahezu gleich aus. Es zeigten sich zudem keine Unterschiede bezüglich EFS und OS in dieser zweiten Studie (#339). Hingegen könnte IFN- α /PEG-IFN- α für Patienten nach Erreichen einer MMR durchaus eine valable Option darstellen: Eine Erhaltungstherapie mit IFN- α /PEG-IFN- α alleine (Imatinib sistiert) führte in einer nicht randomisierten, kleinen Beobachtungsstudie (#647) zu einer Vertiefung der Remission (CMR 2/20 Patienten \rightarrow 5/20 Patienten im Beobachtungszeitraum von 2,8 Jahren).

Künftige Optionen für die Zweitlinientherapie

Nach einem Therapieversagen unter Imatinib stehen heute neue Tyrosinkinaseinhibitoren für die weitere Therapie zur Verfügung, bei deren Wahl das Nebenwirkungsprofil und die Art der bcr-abl-(baseline-)Mutationen eine Rolle spielen. Darüber hinaus konnte eine der am ASH-Meeting präsentierten Studien (#509) zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Zweitlinientherapie auch abhängig ist vom Erreichen einer CCyR während der Erstlinientherapie mit Imatinib und dem Hb-Wert (< 120 g/L) sowie der Tumormast



In New Orleans, Louisiana/USA, fand die letzte Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) mit mehr als 20 000 Besuchern statt.

(> 90 % bcr-abl IS) bei Beginn der Zweitlinientherapie.

Für Patienten mit multiresistenter CML, insbesondere mit der bcr-abl-Mutation T315I, konnten recht erfreuliche Studienergebnisse vorgelegt werden: Der Multi-kinaseinhibitor AP24534 führte bei 83% dieser Patienten zu einer «complete hematological remission» (CHR, #643). Der Proteinsyntheseinhibitor Omacetaxin war ebenfalls wirksam (CHR 80%, MCyR 20%, MMR 10%; #644, #861). Diese Therapien könnten in Zukunft bei der Vorbereitung der Patienten (nach Therapieversagen unter Tyrosinkinaseinhibitoren) auf eine allogene Stammzelltransplantation eventuelle Optionen darstellen.

Eine retrospektive Studie (#645) konnte hierzu zeigen, dass Patienten mit einer T315I-Mutation des bcr-abl-Gens in CP oder AP mit Vorteil allogent transplantiert werden sollten (3 Jahre OS: CP 69%, AP 71%).

Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

Das diesjährige ASH-Weiterbildungsprogramm zum MDS griff nochmals die schon aus dem Jahr 2008 stammende, überarbeitete Version der WHO-Klassifikation dieser Erkrankung auf. Die Diskussion über die therapeutischen Fortschritte konzentrierte sich vor allem auf die Therapie des Hochrisiko-MDS mit DNA-Methyltransferaseinhibitoren beziehungsweise auf die weitere Optimierung der Transfusions-therapie durch neue Wachstumsfaktoren. Hinzu kam die Einführung oraler Eisenchelatoren in die Behandlung des MDS.

Ähnlich wie in der Behandlung der CML mit Imatinib hat sich in den letzten Jahren

in der Therapie des Hochrisiko-MDS der Wirkstoff Azacytidin als Standard etabliert. So war auch dieses Jahr ein Teil der Vorträge und Poster Studien gewidmet, die erneut die Wirksamkeit dieses Medikaments belegen konnten, und, von besonderer Bedeutung, auch die Sicherheit dieser Behandlung selbst bei sehr alten Patienten.

Neue Prognosekriterien des MDS

Ganz im Sinne der WHO-Klassifikation, die zytogenetische und molekulare Kriterien stärker gewichtet als morphologische, konnte eine grosse retrospektive Studie an 408 respektive 461 Patienten (#823) zeigen, dass Patienten mit einer MDS-assoziierten, akuten myeloischen Leukämie (AML) nur dann eine schlechtere Prognose aufweisen,

- ▲ wenn sie tatsächlich ein MDS in der Vorgeschichte hatten oder
- ▲ wenn sie MDS-typische, zytogenetische Aberrationen aufwiesen
- ▲ nicht aber wenn die Resthämatopoese der AML rein morphologisch starke Dysplasien aufwies.

Fortschritte in der molekularen Diagnostik des MDS

Schon lange wird versucht flowzytometrisch die morphologische Diagnostik des MDS, die eine erhebliche Erfahrung voraussetzt, zu objektivieren. Bis heute ist es jedoch nicht gelungen Marker (bzw. Markerkonstellationen) zu finden (#595, #1754), die eine Myelodysplasie sicher und unabhängig von der Morphologie diagnostizieren können.

So setzt man grosse Hoffnung auf neue, extrem schnelle und damit auch günstige

Sequenzierungsverfahren, um auf diese Weise das gesamte Genom eines myelodysplastischen Klons eines Patienten sequenzieren zu können (Kosten ca. Fr. 100 000, Dauer ca. 6 Monate). Damit sollen neue, MDS-spezifische Genmutationen definiert werden, die schliesslich eine weitere Optimierung der heutigen Klassifikation erlauben würden (#144). Die Bedeutung dieses «next generation sequencing» für die zukünftige Diagnostik wie auch für die Entwicklung zukünftiger Therapien wird so hoch eingeschätzt, dass diesen Methoden das diesjährige Presidential Symposium gewidmet war.

Neue Standardtherapie bei Hochrisiko-MDS

Die Therapie des Hochrisiko-MDS mit Azacytidin darf inzwischen als Standard angesehen werden. Dies gilt auch für Patienten mit prognostisch schlechtem Karyotyp (#1755, #3820) und Patienten, die älter als 80 Jahre sind, die unter dieser Therapie ein ähnliches Ansprechen, und, noch weitaus erstaunlicher, eine ähnliche Komplikationsrate aufwiesen wie jüngere Patienten (#1773). Kommt es nach einer Azacytidintherapie allerdings zu einem Rezidiv, so scheinen diese Patienten relativ schlecht auf eine Reinduktion mit konventioneller Chemotherapie (Idarubicin/AraC) anzusprechen (#2074). Ebenso scheint eine Vortherapie mit niedrig dosiertem AraC die Ansprechrate von Azacytidin zu verschlechtern (#3820).

Problem: lokale Entzündungsreaktion und therapeutische Breite

Viele Patienten unter einer Azacytidintherapie leiden an den zum Teil recht heftigen lokalen Entzündungsreaktionen an den Orten der subkutanen Injektionen. Dem Vorteil der peroralen Verabreichung des Medikaments steht aber der Nachteil der nicht sehr grossen und interindividuell sehr unterschiedlichen Bioverfügbarkeit entgegen, was von besonderer Bedeutung angesichts der geringen therapeutischen Breite des Medikaments ist (#117). Nicht nur in dieser Situation wäre ein Laborparameter, der die biologische Wirkung des Azacytidins misst, sehr wünschenswert. Bis anhin korrelieren globale Messungen der DNA-

Methylierung jedoch nur ungenügend mit dem klinischen Ansprechen (#2791).

Resultate nach Transplantation bei älteren Patienten

Eine Studie (#596) ist – auch wenn sie retrospektiv angelegt ist – von besonderem Interesse für unsere Patienten mit Hochrisiko-MDS, da sie Transplantationsergebnisse von Patienten der Altersgruppe mit der höchsten Prävalenz für Myelodysplasien untersucht: Trotz ihres Alters (60–77 Jahre, median 65 Jahre; n = 126) wurden Patienten in dieser Studie zum Teil (n = 79) nach einem «reduced intensity»-Schema, zum Teil (n = 47) aber auch konventionell induziert und erhiel-

ten sowohl HLA-identische Knochenmarkspenden (n = 50) oder auch Fremdspenden (n = 76).

Das Ergebnis bei einem medianen Beobachtungszeitraum von immerhin 60 Monaten der «matched-pair»-Analyse ist beeindruckend: Die Gesamtüberlebensrate betrug 45% für die transplantierten Patienten und nur 25% für die mit «best supportive care» behandelten Patienten. Auch andere retrospektive Langzeitstudien (#518, #2266) an MDS-Patienten nach Transplantation zeigen eine relativ geringe Mortalität (OS 47%) und Morbidität. Hieraus wäre zu schliessen, dass auch ältere Patienten mit einem Hochrisiko-MDS, wenn möglich, der Transplantation

zuzuführen sind. Entsprechend dringend wünschte man sich Daten aus prospektiven, randomisierten Studien. ▲



PD Dr. med.
Boris Eugen Schleiffenbaum
Hämatologie-Zentrum Zürich
Klinik Im Park
Bellariastr. 38
8038 Zürich
E-Mail:
boris.schleiffenbaum@hirslanden.ch

Hinweis zu Quellen:

Die Zahlen in den Klammern beziehen sich auf die Abstraktnummern zum ASH-Jahresmeeting 2009.

Interessenkonflikte: keine