

Chronische myeloische Leukämie (CML): Dasatinib

Rasches, tiefes Ansprechen als Ziel

Immer mehr Daten sprechen dafür, dass das rasche Erreichen eines möglichst tiefen Therapieansprechens den Langzeitverlauf einer CML entscheidend beeinflusst. Bei der Wahl eines Tyrosinkinasehemmers (TKI) für die Erst- oder Zweitlinientherapie gilt es dabei, auch patientenspezifische Faktoren wie Komorbiditäten und Therapietreue zu berücksichtigen. Letztere scheint unter anderem stark vom Einnahmeschema abhängig zu sein.

Für Patienten mit CML in der chronischen Phase (CML-CP) stehen heute mehrere Therapieoptionen zur Verfügung, und weitere werden noch dazukommen. Wie Prof. Johan Richter, Lund/Schweden, betonte, gehe es aktuell vor allem darum, für jeden Patienten in seiner individuellen Situation die wirkungsvollste Erstlinientherapie auszuwählen, und diese bei ungenügendem Ansprechen aber auch rechtzeitig zu wechseln.

Möglichst rasches und tiefes Ansprechen

Prof. Gianantonio Rosti, Bologna/Italien, wies zu Beginn seines Referates auf die grossen Fortschritte hin, die in den letzten Jahren auf dem Gebiet der CML erzielt worden sind, insbesondere seit der Einführung von Imatinib. Die 2009 publizierten ELN-Empfehlungen nutzten als Basis für ihre Definition eines Therapieansprechens denn auch die Daten zu Imatinib, da in der Phase der Erstellung dieser Richtlinien lediglich dieser Tyrosinkinasehemmer (TKI) verfügbar war (1). Als optimal wurde dabei ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR) nach 12 Monaten angesehen. «Das ist zwar ein optimales Resultat, aber nicht das Beste, was wir heute auf einfache Art und Weise für unsere Patienten erreichen können», so Prof. Rosti. Wie die Arbeiten von Jabbour (2) sowie Hanfstein (3) gezeigt haben, ist in der Erstlinientherapie der CML das Erreichen einer CCyR bereits nach 6 Monaten entscheidend für das progressionsfreie und Gesamtüberleben eines Patienten, und zwar unabhängig davon, welcher TKI eingesetzt wird. Die soeben erschienene, aktualisierte Version der

ELN-Empfehlungen berücksichtigt diese neuen Erkenntnisse, indem sie ein CCyR nach 6 Monaten als optimales Ansprechen definiert (4). «Wir sollten also unser Vorgehen diesem neuen Meilenstein anpassen», meinte Prof. Rosti. «Daneben wissen wir mittlerweile auch, dass die Kinetik der Erkrankung in den ersten 3 Monaten einer Therapie am wichtigsten ist.» So konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion des BCR-ABL-Transkriptlevels auf < 10% nach 3 Monaten ein signifikanter Prädiktor für ein molekulares und zytogenetisches Ansprechen sowie für ein längeres Überleben darstellt (5). Hochhaus und Kollegen haben gezeigt, dass mit Dasatinib (Sprycel®) mehr Patienten diesen Meilenstein erreichen als mit Imatinib (6). Zudem ging das tiefere Ansprechen mit weniger Transformationen in die akute Phase/Blastenkrise so-

wie mit einem signifikant verlängerten progressionsfreien und 3-Jahres-Gesamtüberleben gegenüber Imatinib einher (Abbildung 1).

Rechtzeitig Therapie umstellen

Anhand von Fallbeispielen wurden die Wahl der Therapie und ihre Anpassung unter verschiedenen Voraussetzungen diskutiert.

Beim ersten vorgestellten Patienten war durch eine Behandlung mit Imatinib 400 mg/Tag nach 3 Monaten kein BCR-ABL-Transkriptlevel von < 10% erreicht worden. «Bei imatinibresistenten Patienten wird eine Umstellung auf einen TKI der zweiten Generation empfohlen», erläuterte Dr. med. Eduardo Olavarria, Pamplona/Spainien. «Die Umstellung sollte dabei ebenfalls früh, das heisst nach 3 Monaten erfolgen.» So geht eine frühe Umstellung auf Dasatinib bei imatinibresistenten Patienten mit hohen Ansprechraten und einem verbesserten progressionsfreien und Gesamtüberleben einher (5). Allerdings waren sich nicht alle Referenten einig, ob man bei BCR-ABL > 10% schon nach 3 Monaten umstellen oder vor einem Therapiewechsel erst die Ergebnisse nach 6 Monaten abwarten soll.

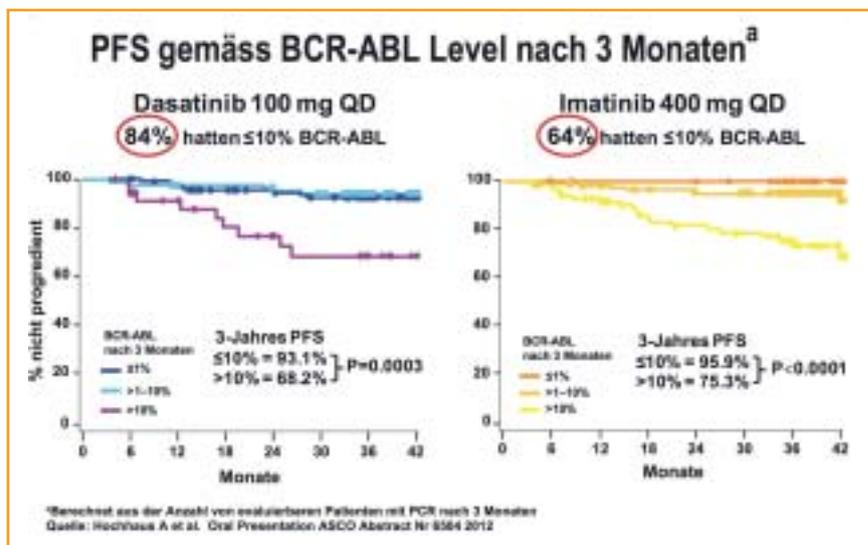


Abbildung 1: Mit Dasatinib erreicht ein grösserer Anteil der Patienten nach 3 Monaten ein BCR-ABL-Transkriptlevel von < 10%. Dieses tiefe Ansprechen ist mit einem besseren progressionsfreien 3-Jahres-Überleben assoziiert (6).

Auf die Problematik der Imatinibunverträglichkeit ging Dr. med. Elisabetta Abruzzese, Rom/Italien, mit ihrem Fallbeispiel ein. «Bei diesem Patienten, einem starken Raucher, wurde die Behandlung aufgrund von Ödemen unter Imatinib auf Nilotinib umgestellt», berichtete sie. «Im Laufe der Nilotinibbehandlung entwickelte er eine periphere, arterielle Verschlusskrankheit, weshalb wir uns, nach Absprache mit einem Angiologen, dann zu einem Wechsel auf Dasatinib entschieden. Der Patient berichtete nach dem Wechsel über leichte Müdigkeit und geringgradige Ödeme, kann die Behandlung aber weiterführen.» Die Referentin betonte, wie wichtig die Wahl des richtigen TKI und das Management therapiebezogener Nebenwirkungen bei CML geworden sei. «Wir hatten es hier mit einem schweren Raucher zu tun», dabei rief sie in Erinnerung, dass Rauchen als Risikofaktor für die Entwicklung von Arteriopathien unter Nilotinib angesehen wird (7). «Die Entscheidung für den einen oder anderen TKI sollte daher immer unter Berücksichtigung der spezifischen Patientencharakteristiken erfolgen», so Dr. Abruzzese.

Patientenbezogene Faktoren berücksichtigen

Auch Dr. med. Elias Jabbour, Houston/USA, ging auf die Bedeutung der individualisierten Therapie einer CML-CP ein. Er betonte, dass nicht nur die Wirksamkeit und das spezifische Nebenwirkungsprofil zu beachten seien, sondern auch, wie gut sich eine Therapie in den Alltag des Betroffenen integrieren lasse, denn dadurch werde die Therapietreue beeinflusst. Wie eine Untersuchung mit imatinibbehandelten Patienten über einen Zeitraum von 3 Monaten gezeigt hat, besteht eine starke Korrelation zwischen der Therapietreue ($\leq 90\%$ versus $> 90\%$ eingenommene Tabletten) und dem Erreichen eines molekularen Ansprechens (8) (Abbildung 2).

Eine am Kongress vorgestellte Untersuchung zur Therapieadhärenz, an der mehr als 2500 CML-CP-Patienten in 79

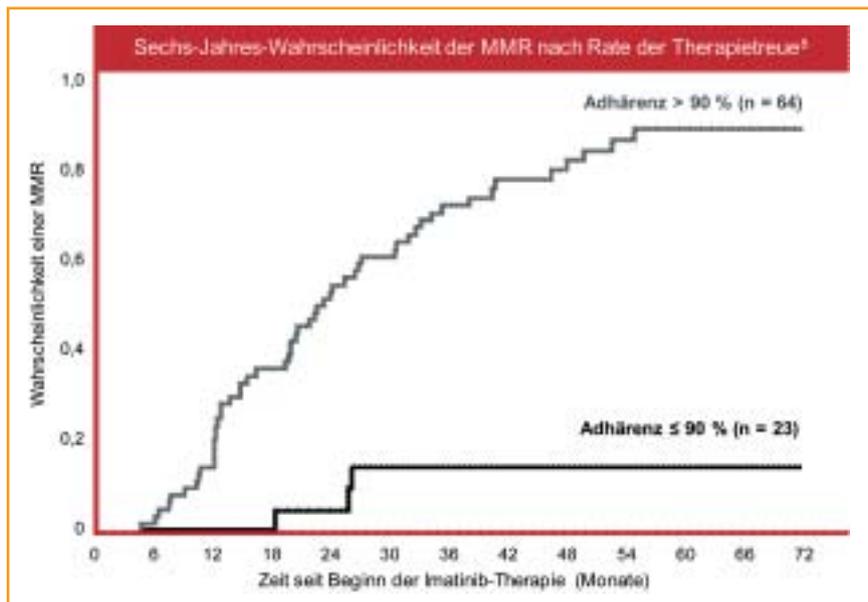


Abbildung 2: Die Therapietreue, hier am Beispiel von Imatinib, beeinflusst das Erreichen eines molekularen Ansprechens entscheidend (8).

Ländern teilgenommen hatten, hat ergeben, dass die Therapietreue bei den nur einmal täglich einzunehmenden TKI Imatinib und Dasatinib höher war als bei Nilotinib (9). «Wir haben heute sehr gute Therapieoptionen für unsere CML-Patienten zur Verfügung», meinte Dr. Jabbour «es gilt nun, die jeweils richtige auszuwählen, sodass wir ein möglichst rasches und tiefes Ansprechen erreichen und dadurch den Langzeitverlauf der Erkrankung günstig beeinflussen.»

Die individuelle Wahl zwischen den TKI sollte dabei auf grundsätzlichen Überlegungen bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen basieren, aber auch patientenspezifische Faktoren wie Komorbiditäten, Komedikation sowie Lifestyle und die damit zu erwartende Therapietreue berücksichtigen, meinte er zusammenfassend.

Therese Schwender

Der Bericht entstand mit freundlicher finanzieller Unterstützung von Bristol-Myers Squibb Switzerland.

Quelle:

Satellitensymposium «Patient for drug or drug for patient? Choosing the best option for the individual in CP-CML». 18. Kongress der EHA; 13. Juni 2013, Stockholm/Schweden.

Referenzen:

- Baccarani M et al.: Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041–51.
- Jabbour E et al.: The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2011; 118(17): 4541–6.
- Hanfstein B et al.: Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012; 26(9): 2076–102.
- Baccarani M et al.: European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013 Jun 26. (Epub ahead of print).
- Quintás-Cardama A, Jabbour EJ.: Considerations for early switch to nilotinib or dasatinib in patients with chronic myeloid leukemia with inadequate response to first-line imatinib. *Leuk Res* 2013; 37(5): 487–95.
- Hochhaus A et al.: Dasatinib versus imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): DASISION 3-year follow-up. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl): Abstract 6504.
- Valent P.: Severe adverse events associated with the use of second-line BCR/ABL tyrosine kinase inhibitors: preferential occurrence in patients with comorbidities. *Haematologica* 2011; 96: 1395–7.
- Marin D et al.: Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010; 28(14): 2381–8.
- Sharf G et al.: Non-adherence in chronic myeloid leukemia: results of a global survey of 2546 CML patients in 79 countries. *Haematologica* 2013; 98 (Suppl.1): 453; Abstract S1104.