

Einsatz der Tyrosinkinase-Inhibitoren der zweiten Generation bei chronischer myeloischer Leukämie

Dominik Heim

Hämatologie, Universitätsspital Basel

Quintessenz

- Die Zweitgeneration-Tyrosinkinase-Inhibitoren Dasatinib und Nilotinib sind für die Behandlung von Imatinib-resistenten und -intoleranten CML-Patienten zugelassen und erzielen in dieser Indikation dauerhafte zytogenetische Remissionsraten bei 40 bis 50% der Patienten.
- In fortgeschrittenen Phasen der Krankheit sind die Ansprechraten niedriger und, vor allem in der Blastenkrise, nur von kurzer Dauer. Deshalb ist hier weiterhin die allogene Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl.
- Bei der Wahl zwischen Nilotinib und Dasatinib gilt es, aufgrund der Nebenwirkungsprofile vorbestehende Herz-Kreislauf- (beide Medikamente), Lungen- (Dasatinib) oder Pankreas-Erkrankungen (Nilotinib) und eventuell bekannte Mutationen im BCR-ABL in die Entscheidung mit einzubeziehen.

Einleitung

Charakteristisch für die chronische myeloische Leukämie (CML) ist die reziproke Translokation t(9;22)(q34;q11), die zur Entstehung des Philadelphia-Chromosoms führt. Die fusionierten chromosomalen DNA-Fragmente kodieren für das BCR-ABL-Onkoprotein. Die durch die Fusion konstitutiv aktivierte ABL-Tyrosinkinase ist notwendig und genügend für die Expression des CML-Phänotyps. Die CML tritt mit einer Inzidenz von 1–2 Personen pro 100 000 Individuen auf. Das mediane Alter bei Ausbruch der Krankheit beträgt etwa 66 Jahre. Im natürlichen Verlauf der CML unterscheidet man drei Krankheitsphasen. Die einige Jahre dauernde chronische Phase geht in die akzelerierte Phase über. Diese kann mehrere Monate bis wenige Jahre dauern. Im Endstadium kommt es zur Transformation in eine akute Leukämie, die sogenannte Blastenkrise. Zu den klinischen Symptomen einer CML gehören Müdigkeit, Nachtschweiss, Splenomegalie und Leukozytose. In der chronischen Phase verläuft die Erkrankung jedoch meist asymptomatisch und stellt daher häufig einen Zufallsbefund dar.



Dominik Heim

Der Autor erklärt folgenden

Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag: Forschungsunterstützung von und Beratertätigkeit für Novartis und Bristol Myers Squibb.

Therapieoptionen der Erstlinientherapie

Eine CML verläuft ohne Behandlung tödlich. Mit moderner Therapie und fachgerechter Betreuung kann die Krankheit heute aber bei der Mehrheit der Patienten langfristig kontrolliert und damit das Überleben deutlich verlängert werden. Eine enge Zusammenarbeit zwischen dem Hausarzt und dem hämatologisch-onkologischen Zentrum mit Erfahrung in der CML-Behandlung ist

hierbei wichtig. Wenn immer möglich, sollten CML-Patienten im Rahmen einer kooperativen multizentrischen Studie behandelt werden, so dass auch weiterhin Fortschritte in der Behandlung der CML erzielt werden können.

Die Schweizerische Arbeitsgruppe CML hat 2007 ihre Empfehlungen für die Behandlung einer CML zusammengestellt und publiziert [1]. Für bisher un-

Für bisher un-
behandelte Patienten in der chronischen Phase wird der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib empfohlen

behandelte Patienten in der chronischen Phase, die ausserhalb einer klinischen Studie behandelt werden, wird der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Imatinib in der Standarddosis von 400 mg p.o. empfohlen. Unter Studienbedingungen führte Imatinib innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn bei 96% der Patienten zu einem kompletten hämatologischen Ansprechen (CHR) und bei 69% der Patienten zu einem kompletten zytogenetischen Ansprechen (CCyR) [2]. Die CCyR stellt einen Surrogatmarker für ein langfristiges Ansprechen dar. Es gibt allerdings Patienten, die erst nach mehr als ein bis zwei Jahren ein vollständiges zytogenetisches Ansprechen zeigen.

Neben der Behandlung mit Imatinib muss bei jedem neu diagnostizierten Patienten die Möglichkeit einer allogenen Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (allogene HSZT) diskutiert werden. Die Indikation für eine allogene HSZT im Verlaufe der Behandlung hängt von Faktoren wie der Phase der Erkrankung, den Komorbiditäten, dem Transplantationsrisiko, dem Ansprechen auf eine Imatinib-Behandlung, dem Alter und den persönlichen Wünschen des Patienten ab. Imatinib stellt jedoch stets die Erstlinien-Therapie dar. Bei Patienten mit einer CML in der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise, die einen idealen Spender haben, sollte die allogene HSZT möglichst früh, und auch bei gutem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie, durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer CML in der chronischen Phase wird die allogene HSZT nur bei Imatinib-Resistenz oder bei Progression der CML, in Abhängigkeit des Risikoprofils, empfohlen

Abkürzungen

CCyR	Complete cytogenetic response
CHR	Complete hematological response
CML	Chronische myeloische Leukämie
HSZT	Hämatopoetische Stammzellentransplantation
ELN	European Leukemia Network
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor

Gründe für eine Therapieumstellung

Bei optimalem Ansprechen und guter Toleranz sollte Imatinib unverändert, ohne Dosisreduktion und ohne Wechsel auf einen Zweitgenerationen-TKI, weitergegeben werden. Ein Therapiewechsel ist bei Resistenz oder Imatinib-Unverträglichkeit in Erwägung zu ziehen. Eine Imatinib-Resistenz liegt vor, wenn innerhalb von 3 Monaten kein hämatologisches bzw. innerhalb von 12 Monaten kein zytogenetisches Ansprechen (komplett oder partiell) erreicht werden kann. Daneben wird auch der Verlust eines kompletten hämatologischen oder zytogenetischen Ansprechens als Resistenz beurteilt (Tab. 1 [↔](#), Kriterien des European Leukemia Network) [3]. Im Patientengut eines europäischen Studienzentrums entwickelte sich bei etwa 25% der CML-Patienten in der chronischen Phase, bei 41% in der Akzelerationsphase und bei 92% der Patienten in der Blasenkrise eine Resistenz gegenüber Imatinib.

Mehrere Mechanismen können zur Entstehung einer Imatinib-Resistenz führen. Dabei stellen Punktmutationen im BCR-ABL-Gen die häufigste bekannte Ursache dar. Je fortgeschrittener die Krankheit, desto höher ist dabei die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Mutation (14% chronische Phase, 83% lymphatische Blasenkrise/Ph+-ALL). Jedoch ist zu beachten, dass bei ungefähr der Hälfte der Imatinib-resistenten Patienten keine BCR-ABL-Mutation nachgewiesen werden kann. Für ein ungenügendes Ansprechen auf Imatinib können auch pharmakokinetische Mechanismen verantwortlich sein, die zu einem ungenügend hohen Imatinib-Spiegel führen. Im Weiteren können eine Amplifikation von BCR-ABL oder neue zytogenetische Veränderungen Ursache einer Imatinib-Resistenz sein. Die Compliance des Patienten bezüglich der regelmässigen Medikamenteneinnahme ist ebenfalls in Betracht zu ziehen.

Bei ausgezeichneter Imatinib-Verträglichkeit (400 mg) kann bei ungenügendem Ansprechen (suboptimal response) oder beim Nachweis von Mutationen, die mit

einer reduzierten, aber erhaltenden Sensitivität auf Imatinib verbunden sind, die Imatinib-Dosis auf 600 mg oder 800 mg gesteigert werden.

Eine Dosiserhöhung ist nicht empfohlen bei Patienten mit schlechter Imatinib-Verträglichkeit, bei zusätzlichen klonalen Veränderungen oder beim Vorliegen von Mutationen mit bekannter Imatinib-Resistenz.

Ein Therapiewechsel ist zwingend, falls eine Imatinib-Dosiserhöhung nicht angezeigt ist. Als Zweitlinientherapie kann ein Wechsel auf einen der beiden zugelassenen Zweitgenerationen-TKI (Dasatinib oder Nilotinib), eine allogene HSZT, eine experimentelle Therapie oder eine Best-supportive-care-Strategie sinnvoll sein. Im Folgenden konzentriert sich diese Arbeit hauptsächlich auf den Einsatz der Zweitgenerationen-TKI (Tab. 1).

Ein Therapiewechsel ist zwingend, falls eine Imatinib-Dosiserhöhung nicht angezeigt ist

Tyrosinkinase-Inhibitoren der zweiten Generation

Für CML-Patienten in der chronischen und in der akzelerierten Phase, bei denen ein Therapiewechsel indiziert scheint, stehen seit der Zulassung von Dasatinib und Nilotinib im Jahr 2007 zwei TKI der zweiten Generation zur Verfügung. Dasatinib ist zudem für die Behandlung der CML in der Blasenkrise zugelassen.

Dasatinib ist aus einem zu Imatinib vollkommen verschiedenen Gerüst entwickelt worden. Wie Imatinib stellt es einen kompetitiven Hemmer der BCR-ABL-Tyrosinkinase dar. Daneben hemmt Dasatinib noch mehrere andere Kinasen, u.a. die SRC-Kinasen [4]. Nilotinib stellt einen wirksamen, hochselektiven Hemmer der BCR-ABL-, KIT- und PDGFR-Tyrosinkinase dar [5]. Bei der Entwicklung von Nilotinib wurde der Ansatz verfolgt, durch Veränderung der chemischen Struktur

Tabelle 1. European-Leukemia-Network-Definitionen für ein zufriedenstellendes Therapieansprechen [3].

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate	Zu jedem Zeitpunkt
Therapieversagen	Keine HR	<CHR Keine CyR	<PCyR	<CCyR	Verlust des CHR ^a Verlust des CCyR ^b Mutation mit hochgradiger Resistenz gegenüber Imatinib ^c
Suboptimales Ansprechen	<CHR	<PCyR	<CCyR	<MMR	ACA in Ph+-Zellen ^d Verlust des MMR ^d Mutation mit hochgradiger Resistenz gegenüber Imatinib ^c

^a Muss an zwei weiteren Terminen gesichert werden, ausser bei gleichzeitiger Progression zur akzelerierten Phase/Blasenkrise.

^b Muss an zwei weiteren Terminen gesichert werden, ausser bei gleichzeitigem Verlust eines CHR oder Progression zur akzelerierten Phase/Blasenkrise.

^c Mutationen müssen im klinischen Kontext interpretiert werden.

^d Muss an zwei weiteren Terminen gesichert werden, ausser bei gleichzeitigem Verlust eines CHR oder CCyR.

HR = hämatologisches Ansprechen; CHR = komplette hämatologische Remission; CyR = zytogenetisches Ansprechen; PCyR = partielles zytogenetisches Ansprechen; CCyR = komplette zytogenetische Remission; MMR = «mayor» molekulares Ansprechen; ACA = weitere chromosomale Anomalien.

von Imatinib einen neuartigen Hemmer mit höherer Selektivität für sein Zielmolekül zu schaffen. Verglichen mit Imatinib benötigt Nilotinib zur Bindung weniger stringente topologische Voraussetzungen und ist daher weniger dem Einfluss von Punktmutationen ausgesetzt. Sowohl Dasatinib als auch Nilotinib hemmen die Aktivität der meisten bekannten mutierten Formen von BCR-ABL, die für eine Imatinib-Resistenz verantwortlich sind, mit Ausnahme der T315I-Mutation [1, 4].

Daten zur Wirksamkeit von Nilotinib und Dasatinib

Die Wirksamkeit von Dasatinib und Nilotinib wurde in Studien mehrfach belegt. Bei der Beurteilung der Studien gilt zu beachten, dass die Resultate der einzelnen Arbeiten aufgrund unterschiedlicher Einschlusskriterien und Nachbeobachtungszeiten nicht direkt miteinander verglichen werden können. Direkte Vergleichsstudien mit den beiden TKI liegen bisher nicht vor.

Bei Patienten in der chronischen Phase wiesen Dasatinib und Nilotinib eine vergleichbare Wirkung auf. Es konnte jeweils bei gut 40% der Patienten eine CCyR erreicht werden [4, 5]. Die Resultate der Follow-up nach zwei Jahren bzw. 14 Monaten zeigten zudem, dass es sich um eine anhaltende Wirkung handelt. Generell scheint das Erreichen einer CCyR mit einem günstigeren Verlauf assoziiert zu sein. Bei Patienten in der akzelerierten Phase liegen die Ansprechraten unter Dasatinib und Nilotinib tiefer. Ziel ist hier, eine zweite chronische Phase zu erreichen und bei Nichterreichen eines guten zytogenetischen Ansprechens die Patienten einer allogenen HSZT zuzuführen. In der Blastenkrise stellt der Einsatz eines Zweitgenerationen-TKI keine längerfristige Option dar, da in der Regel keine dauerhaften Remissionen erreicht werden können. Falls ein geeigneter Spender verfügbar ist, sollte bei Ansprechen auf die TKI-Therapie eine allogene HSZT angestrebt werden.

In der Blastenkrise stellt der Einsatz eines Zweitgenerationen-TKI keine längerfristige Option dar, da meistens keine dauerhaften Remissionen erreicht werden können

Verträglichkeit von Dasatinib und Nilotinib



Die bisher vorliegenden Daten sprechen dafür, dass es zwischen den beiden Zweitgenerationen-TKI und Imatinib nur minimale Kreuzintoleranzen gibt. Zu den häufigsten Nebenwirkungen beim Einsatz von Dasatinib bzw. Nilotinib gehört eine Myelosuppression (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie). Diese tritt mit dem Fortschreiten der Erkrankung häufiger auf. So kommt es unter Nilotinib bei 29% der Patienten in der chronischen und bei 35% der Patienten in der akzelerierten Phase zu einer Myelosuppression im Grad 3/4. Unter Dasatinib ist dies bei 48 bzw. 82% der Patienten der Fall. Sollte es erforderlich sein, so lässt sich eine Myelosuppression in den meisten Fällen ohne Unterbrechung

der Therapie mit einem G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor, bei Neutropenie) und Transfusionen (bei Anämie und Thrombozytopenie) überbrücken.

In einer Studie mit Dasatinib sind bei 35% der Patienten Pleuraergüsse aufgetreten, jedoch nur selten schwere (WHO-Grad 3/4) [6]. Ergüsse kamen in der akzelerierten Phase häufiger vor als in der chronischen. Eine Dosisoptimierungsstudie vermochte vor kurzem zu zeigen, dass 100 mg Dasatinib einmal täglich im Vergleich zu 140 mg einmal täglich bzw. 50 mg oder 70 mg zweimal täglich vergleichbare Ansprechraten bei einem optimierteren Verträglichkeitsprofil gewährleistete. Dies hat zur Anpassung der registrierten Dosierung auf einmal täglich 100 mg geführt (nur chronische Phase). Unter Nilotinib sind Pleuraergüsse hingegen kein Problem [5, 7]. Hinsichtlich kardialen Nebenwirkungsprofil sind Dasatinib und Nilotinib als vergleichbar zu beurteilen. Denn obwohl Nilotinib in In-vitro-Studien Hinweise auf eine mögliche QTc-Verlängerung gezeigt hat, konnte dies in klinischen Studien nicht beobachtet werden [5, 7]. Unter Nilotinib wurde eine Erhöhung der Serumlipase beobachtet. Bei Patienten mit einer vorgängigen Pankreatitis in der Krankheitsgeschichte ist deshalb Vorsicht geboten [2].

Unter Dasatinib wurden bei Patienten in der chronischen Phase folgende nichthämatologische Nebenwirkungen aller Grade (bzw. Grad 3/4) am häufigsten beobachtet: 37% (2,8%) Diarrhoe, 32% (1%) Kopfschmerzen, 31% (2,1%) Müdigkeit, 30% (5,2%) Dyspnoe, 27% (6,2%) pleurale Effusion, 26% (0,5%) Hautrötungen, 24% (0,8%) Übelkeit. Die häufigsten nichthämatologischen Nebenwirkungen unter Nilotinib waren: 22% (0%) Hautrötungen, 20% (0%) Pruritus, 11% (0%) Obstipation, 10% (1%) Kopfschmerzen, 10% (1%) Übelkeit, 10% (1%) Müdigkeit.

Praktische Aspekte beim Einsatz von Nilotinib und Dasatinib

Aufgrund der beschriebenen Eigenschaften von Nilotinib und Dasatinib gilt es in der Praxis, bei der Entscheidung für die eine oder andere Substanz verschiedene Faktoren zu berücksichtigen bzw. Voruntersuchungen durchzuführen (Tab. 2 ). Wie bei der Therapie mit Imatinib, muss auch beim Einsatz der Zweitgenerationen-TKI eine Schwangerschaft vermieden werden. Damit der Erfolg der Behandlung überwacht und allenfalls auftretende Nebenwirkungen rechtzeitig erkannt werden können, ist beim Einsatz eines TKI ein regelmässiges Monitoring der Patienten unerlässlich. Das aktuell an der Hämatologie des Universitätsspitals Basel übliche Vorgehen ist in Tabelle 3  zusammengefasst.

Erste Daten zur Erstlinientherapie mit Dasatinib und Nilotinib

Mittlerweile wird in Studien untersucht, ob sich die Zweitgenerationen-TKI für den Einsatz in der Erstlinientherapie eignen würden [8–10]. Dabei liegt zu Nilotinib schon umfangreicheres Datenmaterial vor als zu

Tabelle 2. Faktoren, die bei der Auswahl eines Zweitgenerationen-TKI berücksichtigt werden sollten.

Bei Patienten mit Erkrankungen wie COPD, Hypertonie, kongestiver Herzinsuffizienz, Asthma, Pneumonie oder GI-Blutungen in der Vorgeschichte sollte Dasatinib mit Vorsicht eingesetzt werden.

Bei Patienten mit Pankreatitis in der Vorgeschichte sollte Nilotinib mit Vorsicht eingesetzt werden.

Bei Nilotinib und Dasatinib: Abschätzung von Nutzen–Risiko bei Patienten mit signifikanten kardiologischen Erkrankungen (kompletter Linksschenkelblock, instabile Angina, unkontrollierte kongestive Herzinsuffizienz oder kürzlich erlittener Herzinfarkt).

Es liegen keine Langzeitsicherheitsdaten zu Dasatinib und Nilotinib vor.

Tabelle 3. Monitoring beim Einsatz eines Zweitgenerationen-TKI bei CML*.

Vor Therapiebeginn	Basis-EKG Elektrolytstörungen korrigieren (Mg, K)
Monatlich	Bis zum Erreichen einer CHR: Blutbild und Chemogramm
Vierteljährlich	Bis zum Erreichen einer CCyR: Knochenmarkspunktion Während der ganzen Behandlung: molekulares Monitoring (PCR). Bei Anstieg des BCR-ABL-Transkripts muss dieser innerhalb eines Monats bestätigt werden. Falls bestätigt: Mutationsanalyse durchführen und bei Imatinib-Behandlung Serumspiegel bestimmen.
Bei Anzeichen für Progredienz	Knochenmarkspunktion, Mutationsanalyse

* In Analogie zu den ELN-Richtlinien für den Einsatz von Imatinib.

Dasatinib. Die bisherigen Studien zeigten vielversprechend hohe Raten an CCyR (>90% nach 6 Monaten). Im Vergleich zu Imatinib erreichen die Zweitgenerationen-TKI damit höheren Raten an CCyR und führen auch rascher zu einer molekularen Remission. Wie sich die Erstlinientherapie mit Dasatinib bzw. Nilotinib auf die Langzeitkontrolle einer CML auswirkt, ist jedoch noch unklar. Studien zu dieser Fragestellung laufen momentan. Ein Einsatz der Zweitgenerationen-TKI in der Erstlinienbehandlung der CML, ausserhalb von klinischen Studien, ist nicht zu empfehlen.

Neue Behandlungskonzepte

Obwohl mit Imatinib, Dasatinib und Nilotinib wirksame Erst- und Zweitlinientherapeutika verfügbar sind, wird

Empfohlene Literatur

- Deininger MW. Milestones and Monitoring in Patients with CML Treated with Imatinib. *Hematology*. 2008;419–26.
- Kim TD, Dörken B, Le Coutre P. Nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Expert Rev. Hematol*. 2008;1(1):29–39.
- Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves

nach weiteren Möglichkeiten zur Verbesserung des Behandlungserfolgs, der Toxizität und auch der Behandlungsdauer gesucht. Eine Behandlung mit Imatinib muss in der Regel lebenslang weitergeführt werden, da es nach Absetzen rasch

zu einem Rückfall kommt. Auch die Zweitgenerationen-TKI können die leukämischen Stammzellen nicht eliminieren. Ein Absetzen der Therapie bei einer

CML in Remission wird auch hier in den meisten Fällen zu einem Rezidiv führen. Ob allenfalls, bei einer noch zu definierenden Untergruppe von Patienten in kompletter Remission, ein Stopp der TKI-Therapie angezeigt ist, ist noch offen.

Die allogene HSZT als «Immuntherapie» stellt bisher die einzige Behandlungsoption dar, mit welcher z.T. Jahrzehnte anhaltende molekulare Remissionen ohne Erhaltungstherapie erreicht werden konnten. Auch einige Patienten, die mit Interferon- α eine zytogenetische Remission erreicht und dann die Behandlung gestoppt haben, sind ohne weitere Therapie langfristig in kompletter Remission geblieben.

Alternative Therapiekonzepte zur Elimination der leukämischen Stammzellen sind jedoch gefragt. Aufgrund der Beobachtung von hohen Remissionsraten und anhaltendem Ansprechen bei einzelnen Patienten, die sowohl einen TKI als auch Interferon erhalten hatten, soll nun in klinischen Studien als neues Konzept eine Kombination dieser beiden Therapien untersucht werden. D.h., nachdem mit dem TKI eine sehr effiziente Reduktion der Tumorlast erreicht wurde, wird diese durch Kombination mit einer Immuntherapie (z.B. Interferon- α oder auch Vakzinierung) konsolidiert. Eine medikamentöse Erhaltungstherapie sollte dann, ein gutes Ansprechen vorausgesetzt, nicht mehr nötig sein.

Korrespondenz:

PD Dr. Dominik Heim
Leitender Arzt Hämatologie
Bereich Innere Medizin
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
dheim@uhbs.ch

tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3204–12.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.