

*Chronische myeloische Leukämie (CML) in chronischer Phase***Geht die Standardtherapie bald in die zweite Generation?**

Bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in chronischer Phase hat der Tyrosinkinasehemmer Dasatinib (Sprycel®) in einer multinationalen Phase-III-Studie schnellere und bessere Ansprechraten sowie geringere Nebenwirkungen gezeigt als die Standardtherapie mit Imatinib (Glivec®). Die aktuellen 12-Monate-Follow-up-Daten der DASISION-Studie wurden in einer ASCO-Late-breaking-Abstract-Session vorgestellt.

Wie der Studienleiter Prof. Hagop Kantarjian vom MD Anderson Cancer Center in Houston/Texas seiner Präsentation vorausschickte, hat die vor 10 Jahren eingeführte Erstlinientherapie mit Imatinib die 5-Jahres-Überlebensrate für CML-Patienten von 50% auf rund 90% erhöht, ein damals riesiger Meilenstein, insbesondere für die Einführung der zielgerichteten Krebstherapie. Dennoch erreichen 30 bis 40% der Betroffenen unter dieser Therapie nicht die bestätigte zytogenetische komplette Response (CCyR) innerhalb eines Jahres, welche eindeutig mit verbessertem Langzeitüberleben assoziiert ist. Frühere Untersuchungen hatten darauf hingewiesen, dass unter Dasatinib mehr Patienten schneller eine komplette Remission erreichen als unter Imatinib. Beide Tyrosinkinasehemmer blockieren die Wirkung des Bcr-Abl-Gens, welches für die der Krankheit zugrunde liegende unkontrollierte Leukozytenüberproduktion verantwortlich ist.

Randomisierter Vergleich in der Erstlinie

Die pivotale DASISION-Studie mit mindestens 12-monatigem Follow-up fand eine deutliche Überlegenheit unter Dasatinib gegenüber der Standardbehandlung. Gegenwärtig ist dieser Tyrosinkinasehemmer der zweiten Generation bei CML in der Zweitlinientherapie (nach Versagen der Imatinibtherapie oder bei deren Unverträglichkeit) zugelassen.

519 Patienten mit nicht vorbehandelter CML in chronischer Phase wurden randomisiert: Gruppe A erhielt Dasatinib, Gruppe B Imatinib. Primärer Endpunkt war die 12-monatige CCyR-Rate (= complete cytogenetic response), bestätigt

durch zwei konsekutive Analysen. Sekundäre Endpunkte schlossen monatliche Raten und Zeitspannen bis zur CCyR und MMR (= major molecular response) ein.

Deutliche Überlegenheit von Dasatinib

Die Patientencharakteristika waren in beiden Kollektiven sehr ausgewogen. Das minimale Follow-up betrug 12, die mediane Therapiedauer 14 Monate. 85% der Dasatinib- und 81% der Imatinibpatienten beendeten die Studie.

Nach mindestens 12-monatigem Follow-up betrug die bestätigte CCyR unter Dasatinib 77%, unter Imatinib dagegen nur 66% ($p = 0,0067$). Entsprechend betrug die MMR 46% versus 28%. Beide Endpunkte wurden signifikant schneller unter der Studienmedikation erreicht (Hazard Ratio 1,5; $p < 0,0001$). Weitere Details sind in der Tabelle aufgeführt.

Die Raten maligner Transformationen (Progressionsraten) betragen 1,9% für Dasatinib und 3,5% für Imatinib, also fast das Doppelte.

Nebenwirkungen: Grad 3/4-Anämie (bei 10 vs. 7%) und -Neutropenie (bei 21 vs.

20%) waren in beiden Studienarmen ähnlich ausgeprägt, dagegen war Thrombozytopenie häufiger unter Dasatinib (19 vs. 10%). Zu den nicht hämatologischen Begleitwirkungen bei mehr als 10% der Patienten gehörten Flüssigkeitsretention, Nausea, Erbrechen, Myalgie, Muskelentzündung und Hautreaktionen (Rash), welche unter Dasatinib durchweg erheblich seltener auftraten.

«Wir haben gelernt, dass wir in der Tumorthherapie schwere Waffen zuerst einsetzen müssen. Und wir wissen für die CML-Therapie, dass das Erreichen einer CCyR innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn mit einem verbesserten Langzeitüberleben verbunden ist», kommentierte Kantarjian das Studienresultat. «Wahrscheinlich wird dieser Tyrosinkinasehemmer der zweiten Generation eine sehr günstige Option für Patienten mit neu diagnostiziertem CML in chronischer Phase bringen.» ▲

Bärbel Hirrle

Interessenkonflikte: Die Studie wurde von Bristol-Myers Squibb (BMS) unterstützt. Der Autorin wurden die Reisekosten finanziert, BMS hatte aber keinen Einfluss auf den Textinhalt.

Quellen:

Kantarjian, H. et al.: Dasatinib compared to imatinib in patients with newly diagnosed chronic myelogenous leukaemia in chronic phase (CML-PP): 12 month efficacy and safety from phase III DASISION study. J Clin Oncol 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings, Abstract LBA6500.

MD Anderson Cancer Center, News Release, June 5, 2010.

Tabelle: **DASISION-Studie: Ansprechraten (n; [%])**

Ansprechraten	Dasatinib	Imatinib	p-Wert
CCyR (≥ 20 Metamorphosen)			
3 Monate	140 (54%)	80 (31%)	
6 Monate	189 (73%)	154 (59%)	
2 Monate	216 (83%)	186 (72%)	0,0011
MMR			
3 Monate	21 (8%)	1 (< 1%)	
6 Monate	70 (27%)	21 (8%)	
12 Monate	119 (46%)	73 (28%)	< 0,0001

CCyR: complete cytogenetic response
MMR: major molecular response