

Neu diagnostizierte CML in der chronischen Phase

# Dasatinib wirksamer als Standard

**Aufgrund des starken prädiktiven Werts der Zwölf-Monatsdaten auf das Langzeitüberleben bei CML und der Überlegenheit von Dasatinib gegenüber Imatinib zu diesem Zeitpunkt, könnte diese Substanz die Erstlinientherapie bei neu diagnostizierten Patienten werden.**

Imatinib (Glivec®) ist derzeit der Standard für die Therapie neu diagnostizierter CML-Patienten in der chronischen Phase der Erkrankung, die BCR-ABL-positiv sind. Imatinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der speziell die ABL-Tyrosinkinase kompetitiv hemmt. Dadurch wird die unkontrollierte Proliferation (Zellwachstum/teilung) der CML-Zellen gehemmt und die Apoptose (Zelltod) der betroffenen Zelle induziert. Dasatinib (Sprycel®) ist ein Zweitgenerations-BCR-ABL Kinase-Inhibitor, welcher als Zweitlinienbehandlung für Patienten zugelassen ist, bei denen Imatinib versagte. Dasatinib induziert in ca. 50% der Patienten, die keine Antwort auf Imatinib zeigten oder die Therapie nicht tolerierten, eine komplette zytogenetische Antwort. Das Langzeitoutcome ist bei Patienten, die eine komplette zytogenetische Antwort innerhalb von 12 Monaten erreichen, günstiger als für jene bei denen dies nicht der Fall ist.

Kantarjian und Kollegen (New Engl J Med 2010;362:2260-70) verglichen Dasatinib mit Imatinib in einer multinationalen Studie an 519 Patienten mit neu-diagnostizierter CML in chronischer Phase. Die Patienten wurden randomisiert mit Dasatinib 100mg einmal täglich (259 Patienten) oder Imatinib 400mg täglich (260 Patienten) behandelt. Primärer Endpunkt war das komplette zytogenetische Ansprechen nach 12 Monaten, welche in zwei konsekutiven Untersuchungen, die mindestens 28 Tage auseinander lagen, bestätigt werden musste.

Nach einer minimalen Follow-up Periode von 12 Monaten war die Rate des bestätigten kompletten zytogenetischen Ansprechens mit Dasatinib signifikant höher als mit Imatinib (77% vs. 66%,  $p=0.007$ ). Desgleichen war die Rate der kompletten zytogenetischen Antwort, welche bei wenigstens einer Untersuchung festgestellt wurde, signifikant höher (83% vs. 72%,  $p=0.001$ ). Die Rate des guten molekularen Ansprechens war mit Dasatinib höher als mit Imatinib (46% vs. 28%,  $p<0.0001$ ) und die Antworten wurden mit Dasatinib in einer kürzeren Zeit erreicht ( $p<0.0001$ ). Eine Progression zur Akzelerationsphase oder Blastenkrise erfolgte bei nur fünf Patienten, die Dasatinib (1.9%) und bei neun Patienten, die Imatinib erhielten (3.5%). Das Sicherheitsprofil war in beiden Behandlungsarmen gleich.

## Kommentar

Dasatinib ist in vitro 325 effektiver als Imatinib in der Inhibition der nicht mutierten BCR-ABL-Kinase. Da eine stärkere Inhibition der BCR-ABL-Kinase mit einer besseren klinischen Antwort korreliert, kann Dasatinib als initiale Therapie bei neuentdeckten Patienten mit CML in der chronischen Phase das Ansprechen verbessern. Dies insbesondere, weil das Erreichen eines kompletten zytogenetischen Ansprechens innerhalb von zwölf Monaten mit einem besseren, progressionsfreien Überleben einhergeht. Im vorliegenden Vergleich induzierte Dasatinib signifikant höhere und schnellere Raten an kompletten zytogenetischen Remissionen und gutem molekularem Ansprechen.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Kantarjian H, Shash NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. New Engl J Med 2010;362:2260-7

