

25. Juni 2018

Dasatinib bei CML: Günstiges Verträglichkeitsprofil auch bei Komorbiditäten

Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) erreichen heute durch die Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) eine mit der Allgemeinbevölkerung vergleichbare Lebenserwartung (1). Die zum Zeitpunkt der Diagnose häufig schon älteren Patienten versterben Beobachtungen zufolge zunehmend an den Folgen ihrer Komorbiditäten und weniger an der CML selbst (2). Begleiterkrankungen müssen somit als relevante Größe in Therapieentscheidungen einbezogen werden. Zu berücksichtigen ist auch die Lebensqualität, die durch verträgliche Medikamente und ein effizientes Nebenwirkungsmanagement positiv beeinflusst wird. So kann Dasatinib weitgehend unabhängig von Komorbiditäten eingesetzt werden (3). Bei hoher Wirksamkeit und günstigem Verträglichkeitsprofil profitieren Patienten von einer Therapie, die ihnen ihre Lebensqualität erhält (3, 4).

TKI der zweiten oder dritten Generation weisen eine höhere Bindungsaffinität zum CML-auslösenden Fusionsprotein BCR-ABL auf als der Erstgenerations-TKI Imatinib (3). Zudem werden sie mit einem schnelleren und tieferen Ansprechen in Verbindung gebracht (2). Das European LeukemiaNet (ELN) definierte in seiner 2013 publizierte Leitlinie Ansprechkriterien für eine TKI-Therapie bei CML (5). Demnach gilt ein BCR-ABL-Wert nach internationalem Standard (BCR-ABL^{IS}) $\leq 10\%$ nach 3 Monaten als optimales Ansprechen, das mit der Chance auf eine mit der Allgemeinbevölkerung vergleichbaren Lebenserwartung assoziiert ist (5). Darüber hinaus begünstigt das Erreichen dieses Meilensteins das progressionsfreie Überleben (PFS) und reduziert somit das Risiko für eine Krankheitsprogression in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise (6). Wie die finalen 5-Jahres-Daten der Studie DASISION (Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients) zeigen, erreichen Patienten mit BCR-ABL^{IS} $\leq 10\%$ nach 3 Monaten auch häufiger ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR) sowie eine gute molekulare Remission (MMR) oder eine tiefe molekulare Remission (MR^{4,5}) (6).

Alle Risikogruppen profitieren von Dasatinib

In der für Dasatinib (Sprycel®) zulassungsrelevanten Studie DASISION mit 519 neu diagnostizierten CML-Patienten in der chronischen Phase wurden Dasatinib und Imatinib miteinander verglichen. Den Meilenstein BCR-ABL^{IS} $\leq 10\%$ nach 3 Monaten erreichten Patienten unter Dasatinib mit 84% signifikant häufiger als unter Imatinib mit 64% ($p=0,0001$) (7). Das frühe Ansprechen wirkte sich in DASISION auch positiv auf das Gesamtüberleben aus: Von den Patienten, die unter Dasatinib diesen Meilenstein erreicht hatten, waren nach 5 Jahren noch 93,8% am Leben – gegenüber 80,6% der Patienten, die diesen Wert nicht erreicht hatten

($p=0,0028$) (6). Patienten im Dasatinib-Arm erreichten im Vergleich zu den mit Imatinib behandelten Patienten auch signifikant häufiger eine MMR (kumulierte Rate nach 5 Jahren: 76% vs. 64%; $p=0,0022$) und eine MR^{4,5} (42% vs. 33%; $p=0,0251$) (6). Eine Post-hoc-Analyse der Studie zeigt zudem, dass Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil – gemessen anhand des Euro-Scores – unter Dasatinib häufiger den wichtigen Meilenstein BCR-ABL^{IS} $\leq 10\%$ nach 3 Monaten erreichten als unter Imatinib (8). Der Euro-Score berücksichtigt Parameter wie Alter, Anzahl der Basophilen, Blasten, Eosinophilen und Thrombozyten sowie die Milzgröße (9). Patienten mit einem Wert ≤ 780 besitzen ein niedriges, Patienten mit einem Wert > 780 bis ≤ 1.480 ein intermediäres und Patienten mit einem Wert >1.480 ein hohes Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf (9). In beiden Armen der Studie DASISION gehörten Patienten zu etwa gleichen Teilen den 3 Risikogruppen an. Unter Dasatinib erreichten in den 3 Gruppen zwischen 80% und 91% der Patienten BCR-ABL^{IS} $\leq 10\%$ nach 3 Monaten (8). Am deutlichsten profitierten die Patienten der Hochrisikogruppe von Dasatinib. Sie zeigten zu 83% ein solches Ansprechen gegenüber nur 44% der Patienten im Imatinib-Arm (8).

Begleiterkrankungen berücksichtigen

Die CML manifestiert sich zumeist bei Menschen in der zweiten Lebenshälfte. Die meisten Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose bereits fast 60 Jahre, sodass Komorbiditäten bei ihnen häufig eine relevante Größe sind (2, 10). Dies zeigte auch die Studie DASISION, in der 75% der Patienten im Dasatinib-Arm und 74% der Patienten in Imatinib-Arm mindestens eine Komorbidität aufwiesen (11). Um Patienten eine möglichst gut verträgliche Therapie anbieten zu können, sollten daher vor Therapiebeginn mögliche Nebenwirkungen des TKI mit den Komorbiditäten des Patienten abgeglichen werden (3).

Die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) listet 6 Erkrankungen auf, die bei der Therapiewahl besonders beachtet werden sollten (12): Herzerkrankungen, Arrhythmien, Diabetes mellitus, Pankreatitis, Pleuraergüsse und Lungenerkrankungen.

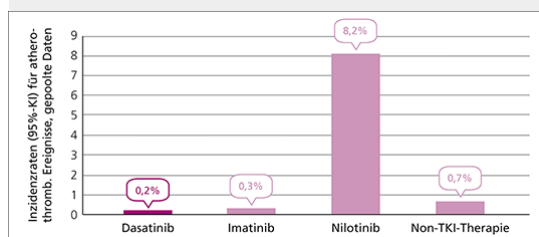
Offizielle Daten zu den Prävalenzen einzelner Komorbiditäten bei CML-Patienten sind nicht verfügbar. In den USA erhobene Real-World-Daten zu 2.996 Patienten zeigen jedoch, dass das Vorhandensein von Komorbiditäten vor allem mit dem Alter der Patienten korreliert. Nahezu die Hälfte der Patienten war zusätzlich zur CML an mindestens einer der in der NCCN-Leitlinie genannten Komorbiditäten erkrankt. Am häufigsten litten Patienten an Herzerkrankungen (23%), Diabetes mellitus (18%) und Lungenerkrankungen (13%) (3).

Einsatz von Dasatinib kaum eingeschränkt

Dasatinib kann aufgrund seines günstigen Verträglichkeitsprofils mit Ausnahme pulmonal vorbelasteter Patienten bei nahezu allen CML-Patienten mit und ohne weitere Komorbiditäten eingesetzt werden (3). Unter den Zweitgenerations-TKI eignet sich Dasatinib besonders für Patienten mit Arrhythmien, Herzerkrankungen, Pankreatitis oder Hyperglykämie (3). Dies deckt sich mit Beobachtungen aus einer retrospektiven Analyse der Studie DASISION, in der Komorbiditäten keinen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit von

Dasatinib hatten im Vergleich zu Patienten ohne Komorbiditäten. Auf Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie traf dies in besonderem Maße zu (11). Diese Eigenschaften könnten auch für einen Therapiestart mit Dasatinib sprechen: Aufgrund der hohen Wirksamkeit und dem günstigen Verträglichkeitsprofil unabhängig von Komorbiditäten könnte eine Therapie mit Dasatinib vermutlich auch bei neu auftretenden Komorbiditäten fortgeführt und seltener angepasst oder gewechselt werden. Außerdem mehren sich Hinweise, dass die Behandlung mit einem TKI das generelle Risiko für atherothrombotische Ereignisse erhöhen kann (14). Eine Analyse der gepoolten Daten aus 29 Studien mit insgesamt 15.706 Patienten ergab für Dasatinib jedoch eine niedrige Inzidenzrate von 0,19% für atherothrombotische Ereignisse, während für Nilotinib eine Inzidenzrate von 8,2% ermittelt wurde (Abb. 1) (14).

Abb. 1: Inzidenzraten atherothrombotischer Ereignisse unter Dasatinib, Imatinib und Nilotinib im Vergleich zur Non-TKI-Therapie: Ergebnisse einer Metaanalyse (mod. nach (14)).



Nebenwirkungsmanagement und Lebensqualität

In DASISION wies die Therapie mit Dasatinib allgemein ein günstiges Verträglichkeitsprofil auf (6). Ebenso wie unter Imatinib war die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse mild bis moderat ausgeprägt (Grad 1 oder 2). Hinsichtlich nicht-hämatologischer Nebenwirkungen zeigte Dasatinib ein besseres Verträglichkeitsprofil als Imatinib – ein Vorteil für die Patienten, da sich gerade nicht-hämatologische Nebenwirkungen negativ auf ihre Lebensqualität auswirken können. Mit Dasatinib behandelte Patienten litten vor allem seltener an Übelkeit und Erbrechen und entwickelten seltener Ödeme im Gesicht. Zudem wurden unter Dasatinib seltener erhöhte Lipase-, ALT- und AST-Werte verzeichnet als unter Imatinib (15). Die einzige nicht-hämatologische Nebenwirkung, die fast ausschließlich unter Dasatinib auftrat, waren Pleuraergüsse (6). In der überwiegenden Zahl handelte es sich dabei um Ereignisse von Grad 1 oder 2, die mit einer Dosisreduktion bzw. Therapieunterbrechung oder medikamentös gut behandelbar waren. Das Therapieansprechen beeinträchtigten sie nicht (15).

Die Auswirkungen von Nebenwirkungen auf die Lebensqualität der Patienten mit CML standen im Mittelpunkt der Leonidas-Studie, die 100 mit Dasatinib und 223 mit Imatinib behandelte Patienten einschloss (4). Anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des spezifisch auf CML-Patienten zugeschnittenen Fragebogens EORTC QLQ-CML24 gaben sie Auskunft zu ihrer Lebensqualität. In die Analyse einbezogen wurden 94 Patienten je Gruppe mit jeweils ähnlichen Merkmalen. Wie die Auswertung des EORTC QLQ-CML24-Fragebogens ergab, nahmen mit Imatinib behandelte Patienten signifikant stärkere Beeinträchtigungen ihres alltäglichen Lebens

wahr als mit Dasatinib behandelte ($p=0,005$). Gleichzeitig waren Patienten unter der Therapie mit Dasatinib signifikant zufriedener mit ihrem Sozialleben ($p=0,001$) und empfanden ihre Symptome signifikant weniger belastend ($p=0,001$) (4).

Mit freundlicher Unterstützung von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Dr. Matthias Herrmann

Literatur:

- (1) Sasaki K et al. *Lancet Haematol* 2015;2:e186-93.
- (2) Saussele S et al. *Blood* 2015;126:42-49.
- (3) Jabbour E et al. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:797-802.
- (4) Efficace F et al. *Blood* 2017; 130(Suppl1): 3422.
- (5) Baccarani M et al. *Blood* 2013;122:872-84.
- (6) Cortes JE et al. *J Clin Oncol* 2016;34:2333-40.
- (7) Jabbour E et al. *Blood* 2014;123:494-500.
- (8) Stegelmann F et al. *Haematologica* 2016;101(s1): P617 + Poster.
- (9) Hasford J et al. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:850-8.
- (10) Baccarani M et al. *J Hematol Infect Dis* 2014;6:2014005.
- (11) Saglio G et al. *Haematologica* 2017;102(s2): E1060 + Poster.
- (12) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). *Chronic Myeloid Leukemia. Version 4.2018 vom 24.01.2018.*
- (13) Fachinformation Sprycel®, aktueller Stand.
- (14) Chai-Adisaksopha C, Lam W, Hillis C. *J Clin Oncol* 2015;33(15 (suppl)):7056 + Poster.
- (15) Patel AB, Wilds BW, Deininger MW. *Expert Rev Hematol* 2017;10:659-74.