

20. November 2019

Zeitgemäße MPN-Therapie

Die zeitgemäße Therapie von myeloproliferativen Neoplasien (MPN) stand im Fokus eines Symposiums beim DGHO in Berlin. Prof. Dr. Martin Grießhammer, Minden, beschäftigte sich mit der Frage, ob Watch & Wait noch zeitgemäß bei der Myelofibrose (MF) ist. Prof. Dr. Philippe le Coutre, Berlin, ordnete den Stellenwert der Erstgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) bei der Therapie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) ein.

Watch & Wait bei der MF ist in den Leitlinien noch vorgesehen und daher laut Grießhammer noch zeitgemäß. Jedoch bestehe eine gewisse Unsicherheit. Der DGHO-Therapiealgorithmus der MF empfiehlt Watch & Wait oder den Einschluss in eine Studie für Patienten, die ein niedriges Risiko oder Intermediärrisiko 1 haben und die keine krankheitsbedingten Symptome und keine Splenomegalie aufweisen.

„Die Symptome sowie den Symptomgrad muss man erfassen, um die Behandlungsbedürftigkeit des Einzelnen näher zu charakterisieren und eine Therapieentscheidung zu treffen“, meinte Grießhammer. Dazu kann man z.B. den MPN10-Symptomfragebogen nutzen. Ein Einzelscore > 5 oder ein Gesamtscore von ≥ 20 bedeuten eine relevante Symptomatik, welche auch die Überlebenszeit beeinflusst: Patienten mit höherem Symptomgrad und geringerer Lebensqualität leben kürzer. „Nicht nur die eigentliche Risikoeinschätzung ist relevant, sondern auch die Symptome.“ Bei den üblichen Scoring-Systemen zur Risikostratifizierung wie IPSS, DIPSS oder DIPSS-plus werden auch die Symptome berücksichtigt. Beim ASH 2018 waren jedoch besorgniserregende Daten hinsichtlich der Risikoklassifikation von MF-Patienten präsentiert worden (1): bei einem Drittel von insgesamt 491 amerikanischen Patienten wurde keine Risikostratifizierung vorgenommen, bei den restlichen Patienten wurde bei der Hälfte die Risikostratifizierung ohne ein formales System durchgeführt. Die Risikostratifizierung war in ca. 40% der Fälle inakkurat und davon bei 85% der Patienten unterschätzt. „Das ist ernüchternd“ so Grießhammer, der außerdem deutlich machte, dass auch die Niedrigrisiko- bzw. Int-1-Risiko-Patienten eine verkürzte Lebenserwartung haben. Zudem besteht immer ein gewisses Progressionsrisiko: die mediane Zeit bis zur Progression beträgt in der Niedrigrisikogruppe knapp 5 Jahre, bei Int-1-Risiko ca. 2 Jahre. Die Progression von Int-1 zu Int-2 erhöht die Wahrscheinlichkeit zu versterben etwa um das 4-Fache (2). Es stellt sich also die Frage, ob diese Patienten früher behandelt werden müssen. Watch & Wait ist sicherlich für einen Teil der Patienten die richtige Strategie, so Grießhammer. Dabei verändern/verschlechtern sich jedoch die Parameter der MF oder bleiben im besten Falle gleich. Ohne medikamentöse Therapie nehmen das Milzvolumen und die Symptome zu. „Fast die Hälfte der Niedrigrisiko-Patienten haben Symptome, Lebensqualität, Beruf und Sozialleben sind ähnlich beeinträchtigt bei Patienten der Niedrig- und Hochrisiko-Gruppen“.

Die Studien COMFORT-I und II haben eine gute Wirksamkeit von Ruxolitinib bei Int-2- und Hochrisiko-Patienten gezeigt. In der JUMP-, UK ROBUST- sowie einer italienischen Studie profitierten auch Int-1-Risikopatienten von einer Ruxolitinib-Therapie hinsichtlich Milzreduktion und Symptomansprechen. Wenn man aber Patienten schon in niedrigeren Risikoklassen behandeln möchte, gelte es die zu erwartenden Nebenwirkungen (AEs) zu beachten, so Grießhammer. Die Daten der JUMP-Studie haben gezeigt, dass die Nebenwirkungsrate der Patienten im Niedrig-/Int-1-Risikobereich niedriger sei als bei den Höherrisiko-Patienten. Die häufigsten AEs waren Anämie und Thrombozytopenie.

Eine neue Ära sieht Grießhammer durch die molekulare Charakterisierung der Erkrankung kommen. „Patienten mit sog. Hochrisiko-Mutationen, d.h. Mutationen in ASXL1, EZH2, SRSF2 oder IDH1/2, können völlig symptomfrei sein, aber das Überleben wird in jedem Fall negativ beeinflusst.“ Im Niedrig-/Int-1-Risikobereich tragen bis zu ca.

40% der Patienten ein hohes molekulares Risiko, was mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Diese Patienten könnten eine rechtzeitige Therapie benötigen.

Gepoolte Daten zur frühzeitigen Ruxolitinib-Anwendung konnten retrospektiv zeigen, dass ein sofortiger Therapiebeginn mit Ruxolitinib eine Überlebenszeitverlängerung bringt: Das mediane OS betrug bei sofortigem Therapiebeginn 5,3 Jahre vs. 3,8 Jahre mit verzögertem Ruxolitinib-Therapiebeginn (3). An den Daten der JUMP-Studie konnte man sehen, je früher behandelt wird (≤ 2 Jahre bis zur MF-Diagnose, am besten in der Erstlinie) und je höher die Dosis ist, umso besser ist das Milzansprechen (4). In einer retrospektiven Studie aus Italien zeigte sich, dass die Ansprechraten von Milz/Symptomen niedriger sind, falls eine Ruxolitinib-Therapie erst mehr als 2 Jahre nach Diagnose begonnen wird, schon eine größere Splenomegalie/ein höherer Gesamtsymptomscore vorliegt oder eine Transfusionsabhängigkeit/geringe Thrombozytenzahl besteht. Außerdem wurde festgestellt, dass MF-Patienten in einem früheren Stadium eine höhere Ruxolitinib-Dosis tolerieren und Patienten, die mit einer höheren Dosis beginnen, ein besseres Milzansprechen erzielen können.

„Die Strategie geht bei Patienten mit Niedrig-/Int-1-Risiko und Symptomen dahin, dass man sie frühzeitig mit Ruxolitinib oder einem anderen JAK-Inhibitor in Zukunft behandelt“, schloss Grieshammer.

Philadelphia-positive MPN: Zeitgemäße CML-Therapie

Imatinib hat die CML-Therapie grundlegend verändert. So lagen laut Daten der Deutschen CML-Studiengruppe die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten 1983-1994 mit Busulfan bei 38% bzw. 11%, mit Hydroxyurea (HU) bei 44% bzw. 18% und mit IFN +/- HU bei 53% bzw. 27%, mit IFN oder Stammzelltransplantation in Studien, die zwischen 1995-2001 bzw. 1997-2004 durchgeführt wurden, bei 63%/48% bzw. 71%/61%. Mit Imatinib (2002-2012) lebten nach 5 Jahren noch 90% und nach 10 Jahren 83%. „Was innerhalb der letzten 20 Jahre erreicht wurde, ist wirklich bombastisch“, meinte le Coutre. Die CML sei eine Erkrankung geworden, deren OS fast einer normalen Lebenserwartung entspricht. In der IRIS-Studie (n=1.106) betrug das 10-Jahres-OS im Imatinib-Arm 83,3% und 82,8% erreichten eine komplette zytogenetische Remission (CCyR) (5). „Die Substanz hat ein extrem gutes Tolerabilitätsprofil“, so le Coutre. Deshalb sei Imatinib nach wie vor ein so starker Kompetitor für jeden Zweit- und Drittgenerations-TKI. Die Therapielandschaft hat sich seit der Zulassung von Imatinib deutlich erweitert: um die Zweitgenerations-TKIs Dasatinib (2006 2nd line, 2010 1st line) und Nilotinib (2007 2nd line, 2010 1st line) sowie die Drittgenerations-TKIs Ponatinib (2012) und Bosutinib (2013, 1st line 2018). „Neue Substanzen wie z.B. Asciminib stehen am Horizont, die zukünftig in der Therapie der CML eingesetzt werden könnten“, so le Coutre.

Der Zweitgenerations-TKI Nilotinib bindet an die ATP-Tasche von BCR-ABL an der gleichen Stelle wie alle TKI mit Ausnahme von Asciminib, aber aufgrund seiner etwas veränderten Struktur deckt es eine ganze Reihe von Punktmutationen mit ab. Dies sei der biologische Grund dafür, dass die Zweitgenerations-TKI in den 2nd-line-Studien deutliches Ansprechen gezeigt haben, meinte le Coutre. Für die Erstlinientherapie sind inzwischen 4 TKIs zugelassen, aus denen ausgewählt werden kann. In den Onkopedia-Leitlinien gibt es keine richtige Empfehlung, was der beste TKI sei, so le Coutre. Da das Toxizitätsprofil bei allen unterschiedlich sei, müsse die Therapieentscheidung anhand der zu erwartenden Nebenwirkungen erfolgen, d.h. man müsse zwischen Effektivität und Nebenwirkungsspektrum abwägen. Man könnte also mit der Substanz beginnen, die am wenigsten toxisch ist und sich dann an die ELN-Empfehlungen zum optimalen Ansprechen für die Erstlinientherapie halten und entsprechend rechtzeitig umschwenken. Allerdings schafft man es in der Realität nicht, die klaren Empfehlungen, wie das molekulare Monitoring sein soll, einzuhalten, also z.B. bei BCR-ABL 11% nach 3 Monaten den TKI zu switchen. In Hinblick auf das Ansprechen sind Zweitgenerations-TKI überlegen: In der ENESTnd-Studie war der Anteil der Patienten in tiefer molekularer Remission (MR^{4,5}) nach 5 Jahren unter Nilotinib-Therapie höher als unter Imatinib (52% vs. 31%). Auch in der DASISION-Studie war die MR^{4,5}-Rate nach 5 Jahren unter dem Zweitgenerations-TKI Dasatinib höher als unter dem Erstgenerations-TKI Imatinib (42% vs. 33%). Betrachtet man den Anteil der Patienten, die nach 3 Monaten den entscheidenden ELN-Meilenstein des Unterschreitens der 10%-Marge an BCR-ABL-Positivität erreicht haben, waren die Zweitgenerations-TKIs Imatinib überlegen (Nilotinib vs. Imatinib: 91% vs. 67%; Dasatinib vs. Imatinib: 84% vs. 64%; Bosutinib vs. Imatinib: 75% vs. 57%).

Bezüglich Toxizität spielen bei Imatinib in erster Linie die Muskelkrämpfe und Flüssigkeitsretention eine Rolle. Bei den Zweitgenerations-TKIs können z.T. schwerwiegendere Nebenwirkungen auftreten, in erster Linie Pleuraergüsse. Deshalb möchte man Patienten mit pulmonalen und kardiologischen Risikofaktoren von einer

Dasatinib-Therapie ausschließen, so le Coutre. In Zusammenhang mit Nilotinib sind kardiovaskuläre Toxizitäten beschrieben worden. Daher sollten Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, insbesondere diejenigen mit Typ-I-Diabetes bzw. mit kardiovaskulären Ereignissen in der Anamnese, von einer Nilotinib-Therapie ausgeschlossen werden. Unter einer Bosutinib-Therapie lässt sich die Diarrhoe laut le Coutre ganz gut in den Griff bekommen, problematischer scheine die Erhöhung der Leberparameter zu sein. „Das wichtigste ist, dass wir diese Risikofaktoren erfassen und berücksichtigen.“

Eine wichtige Frage neben der, ob Imatinib nach wie vor die Therapie der Wahl bei erstdiagnostizierten Patienten ist, ist die des Absetzens. In der STIM-Studie konnten ca. 40% der Patienten Imatinib erfolgreich absetzen. „Die Absetzraten werden mit Zweitgenerations-TKI wahrscheinlich nicht besser, aber wir bekommen mehr Patienten in eine Situation mit einer stabilen MR^{4,5} oder besser, sodass sie dann über eine längere Zeit erfolgreich abgesetzt werden können.“

le Coutres Fazit: Der Stellenwert von Imatinib hat sich gewandelt, denn Zweitgenerations-TKI zeigen schnelleres und tieferes Ansprechen, was häufiger zum erfolgreichen Absetzen der Therapie führt. Seiner Meinung nach sind die Komorbiditäten bzw. das individuelle Toxizitätsprofil jedes TKIs nach wie vor die Parameter, die für die Therapieentscheidung am wichtigsten sind. Imatinib werde meist nur noch bei älteren Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten eingesetzt.

um

Quelle: Industriesymposium „MPN im Fokus – Wie sieht eine zeitgemäße Therapie aus?“, DGHO, 14.10.2109, Berlin; Veranstalter: Novartis

Literatur:

(1) Verstovsek S et al. ASH 2018, Posterpräsentation, Abstract 1765.

(2) Maffioli M et al. ASH 2012, Präsentation, Abstract 1729.

(3) Verstovsek S et al. J Hematol Oncol 2017;10:55.

(4) Gupta V et al. EHA 2018, Poster PF616.

(5) Hochhaus A et al. N Engl J Med 2017; 376(10):917-27.