

EURO-SKI: Absetzen der TKI-Therapie auch in einem dezentralen Setting und mit weniger strikten Kriterien möglich

EHA 2016

Die Ergebnisse der multinationalen EURO-SKI-Studie, die beim 21. Kongress der European Hematology Association (EHA) in Kopenhagen vorgestellt wurden, zeigen, dass bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML), die lange genug in einer tiefen molekularen Remission sind, das Absetzen der Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) sicher ist und dass rund die Hälfte der Patienten danach frei von einem molekularen Rezidiv bleibt. Die Chance darauf ist umso höher, je länger die TKI-Therapie gedauert hat.

Die Einführung von TKI vor gut 15 Jahren hat die Überlebenschancen von Patienten mit CML dramatisch verbessert. Viele Patienten erzielten damit – vor allem mit TKI der zweiten Generation wie Nilotinib – tiefe molekulare Remissionen, und in kontrollierten klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass ein erheblicher Anteil dieser Patienten die Therapie absetzen kann, ohne dass die Erkrankung rezidiert. Die genauen Bedingungen, unter denen man die Behandlung absetzen kann, sind allerdings noch nicht klar definiert. Um zu untersuchen, ob das auch unter weniger stringenten Voraussetzung möglich ist, wurde die EURO-SKI-Studie (European Stop TKI study) gestartet, in die CML-Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens drei Jahre lang mit einem TKI behandelt worden waren und sich mindestens ein Jahr lang in einer tiefen molekularen Remission (mindestens MR⁴, d.h. mit einem BCR-ABL-Titer von $\leq 0,01\%$) befunden hatten; diese tiefe Remission musste im Jahr vor dem Studieneinschluss durch drei konsekutive Messungen bestätigt werden, so Johan Richter, Lund. Solche Patienten konnten die TKI-Behandlung absetzen, wurden aber engmaschig mittels BCR-ABL-Bestimmung kontrolliert (im ersten Jahr alle vier bzw. sechs Wochen, in den beiden folgenden Jahren alle drei Monate). Bei Verlust einer guten molekularen Remission (MMR), d.h. einem Anstieg der BCR-ABL-Konzentration auf über 0,1%, wurde die Behandlung mit dem TKI wiederaufgenommen.

Von insgesamt 750 auswertbaren Patienten, so Richter, waren nach sechs Monaten noch 62% ohne ein solches molekulares Rezidiv, nach zwölf Monaten waren es 56%, nach zwei Jahren 52% und nach drei Jahren 49%. Für die 348 Patienten, die ein molekulares Rezidiv erlitten und die Behandlung wiederaufnahmen, betrug die mediane Zeit bis dahin 4,1 Monaten, die überwiegende Mehrzahl der Rezidiv ereignete sich in den ersten sechs bis zwölf Monaten. Mehr als 80% dieser Patienten haben nach Wiederaufnahme der TKI-Behandlung wieder eine MR⁴ erreicht; die Analysen dazu laufen noch.

Die univariate Analyse einer Subgruppe von 448 Patienten, die mit Imatinib behandelt worden waren, zeigte keine Korrelation zwischen dem Risiko für ein molekulares Rezidiv einerseits und Alter, Geschlecht, Tiefe der molekularen Remission (MR⁴ oder MR^{4,5}) bzw. irgendwelchen Risikoscores (Sokal, EUTOS, EURO oder ELTS) andererseits. Die Dauer der TKI-Therapie sowie die Dauer der tiefen molekularen Remission ($\leq \text{MR}^4$) waren hingegen hochsignifikant mit der molekularen Rezidivfreiheit nach sechs Monaten korreliert ($p < 0,001$): Mit jedem Jahr zusätzlicher Therapie stieg die Chance, nach sechs Monaten molekular rezidivfrei zu bleiben, um 16%. Patienten, die länger als 5,8 Jahre Imatinib erhalten hatten, waren nach sechs Monaten zu fast zwei Drittel

rezidivfrei (65,5%), Patienten mit kürzerer Behandlungsdauer hingegen nur zu 42,6%.

Bei einem knappen Drittel der Patienten zeigte sich nach dem Absetzen ein sogenanntes „TKI-Entzugssyndrom“, bei dem Schmerzen oder unangenehme Empfindungen bezüglich des Muskel-Skelett-Systems auftraten; das wurde auch in anderen Absetzstudien beschrieben, ist aber in den meisten Fällen selbstlimitierend.

Das wesentliche Verdienst der EURO-SKI-Studie besteht darin, so Richter, gezeigt zu haben, dass sich auch mit weniger strikten Kriterien für das Absetzen und die Wiederaufnahme der Behandlung und in einem dezentralen Setting, in dem gleichwohl engmaschig und mit einem standardisierten Verfahren die BCR-ABL-Konzentrationen kontrolliert werden, das Absetzen der TKI-Therapie sicher und erfolgreich durchführen lässt.

jpg

Quelle: EHA 2016