

Größere Chance auf erfolgreiches Absetzen der Therapie mit Zweitgenerations-TKI Nilotinib bei chronischer myeloischer Leukämie

EHA 2016

Die Therapie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) hat in den letzten eineinhalb Jahrzehnten eine beispiellose Entwicklung zurückgelegt. Waren vor dem Jahr 2000 Patienten, die sich keiner allogenen Stammzelltransplantation unterzogen, praktisch dem Tod geweiht, haben CML-Patienten mittlerweile eine normale Lebenserwartung. Die Entwicklung geht derzeit in Richtung therapiefreie Remission: Patienten, die unter einem BCR-ABL-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) eine tiefe molekulare Remission (MR⁴ oder MR^{4,5}) erreicht und sie für eine gewisse Zeit (mindestens ein bis zwei Jahre) gehalten haben, können (derzeit noch in kontrollierten Studien) die Therapie beenden und haben dann eine Chance von 40-60%, krankheitsfrei zu bleiben. Die Voraussetzungen für ein Absetzen der Therapie sind mit Zweitgenerations-TKI wie Nilotinib deutlich leichter zu erreichen als mit der Erstgenerations-Substanz Imatinib, so Guiseppa Saglio, Turin, bei einem Satellitensymposium im Rahmen des 21. Kongresses der European Hematology Association (EHA) in Kopenhagen: Mit Nilotinib gelingt dies nicht nur bei wesentlich mehr Patienten, sondern sie erzielen die tiefe molekulare Remission, die zum Absetzen erforderlich ist, auch deutlich schneller als mit Imatinib. Entscheidend sind regelmäßige PCR-Kontrollen der Remissionstiefe vor und nach dem Absetzen. Alle Patienten, die nach dem Absetzen die tiefe molekulare Remission verlieren, erreichen sie nach der Wiederaufnahme der Therapie mit Nilotinib wieder.

Die bisher zugelassenen drei Generationen von BCR-ABL-Inhibitoren wirken kompetitiv an der ATP-Bindungsstelle der Kinase. Mit ABL001 befindet sich mittlerweile eine Substanz in der klinischen Entwicklung, die eine allosterische und damit irreversible Bindung an BCR-ABL eingeht, so Oliver Ottmann, Cardiff. In Tiermodellen verhindert die Kombination aus ABL001 und Nilotinib beispielsweise die Entwicklung von Resistenzen. In einer klinischen Phase-I-Studie mit CML-Patienten, die mindestens zwei vorangegangene TKI erhalten hatten, erwies sich ABL001 als sicher und konnte nach zwei Monaten bei 100% der Patienten eine komplette hämatologische, nach drei Monaten bei zwei Drittel eine komplette zytogenetische und nach sechs Monaten bei gut einem Drittel eine gute molekulare Remission erzielen. In höheren Therapielinien kann ABL001 offenbar sehr effektiv bestehende Resistenzen überwinden, so Ottmann, in der Erstlinientherapie besteht die Hoffnung, dass es einmal die Entwicklung von Resistenzen wird unterbinden können.

ig

Quelle: EHA 2016