

*Zeitgemäße CML-Therapie (II)***Switch auf Nilotinib verbessert Therapieeffizienz und Outcome**

Durch einen Umstieg auf den Tyrosinkinase-inhibitor (TKI) der zweiten Generation, Nilotinib (Tasigna®), erreichen 58% der Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) und suboptimalem Ansprechen auf Imatinib eine komplette zytogenetische Remission (CCyR) und 32% eine gute molekulare Remission (MMR). Entscheidend für das Outcome ist ein engmaschiges Monitoring, um Therapieversager unter Imatinib früh zu erkennen. Nur so kann der Therapiewechsel rasch vollzogen und der Patient optimal behandelt werden.

Ein Drittel bis über die Hälfte der Patienten, die wegen einer Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph<sup>+</sup>) CML mit Imatinib behandelt werden, spricht auf diese Therapie nicht optimal an oder hat Probleme mit der Verträglichkeit (Ödembildung, Krämpfe). So hat das 8-Jahres-Update der mit Imatinib in der Erstlinientherapie durchgeführten IRIS-Studie gezeigt, dass 37% der Patienten ein inakzeptables Therapieergebnis erreichten, also entweder keine oder keine durchgängige CCyR aufwiesen oder wegen Unverträglichkeit die Behandlung abbrechen mussten [1].

Die Daten der ENESTnd-Studie deuten für Imatinib in eine ähnliche Richtung [2]. In der ENESTnd-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Nilotinib bei 846 Patienten mit neudiagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der chronischen Phase der Erkrankung im Vergleich zu Imatinib untersucht. Unter der Therapie mit Nilotinib waren nicht nur die CCyR- und MMR-Raten signifikant höher, auch die Progressionsraten lagen mit etwa 1% bei Nilotinib signifikant unter den 4,2% bei Imatinib.

**Signifikant bessere Ansprechraten, minimale Kreuzunverträglichkeit**

Ein Switch auf Nilotinib kann bei mit Imatinib vorbehandelten Patienten die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Behandlung erhöhen und damit das Langzeitoutcome verbessern. Gezeigt hat dies die ENESTnd Extension-Studie, in der Patienten der ENESTnd Studie bei suboptimalem Therapieergebnis oder Therapieversagen auf eine Behandlung mit Nilotinib 200 mg 2×2 Kapseln täglich umgestellt wurden. Eine vorherige Erhöhung der Imatinib-Dosis von 400 mg einmal täglich auf 400 mg zweimal täglich war bei 69% dieser Patienten erfolglos [3].

Bei einem medianen Follow-up von 15–18 Monaten erreichten 58% der Patienten unter

Nilotinib eine CCyR, obwohl sie bei Imatinib-Vorbehandlung keine dauerhafte CCyR hatten. 32% der Patienten, die unter Imatinib keine MMR erzielt hatten, schafften das mit Nilotinib. Patienten, bei denen die Imatinib-Dosis erfolglos erhöht worden war, erreichten unter Nilotinib zu 60% eine CCyR und zu 30% eine MMR. Nilotinib ist somit auch bei mit Imatinib vorbehandelten Patienten eine hocheffektive Therapie.

Ebenfalls ein Switch-Szenario untersucht die ENESTcmr-Studie, die ein tiefes molekulares Ansprechen zum Ziel hat. An dieser Studie nahmen 207 CML-Patienten teil, die unter Imatinib zwar eine CCyR erreicht hatten, bei denen aber 2 oder mehr Jahre nach Therapiebeginn mittels Real-Time-PCR noch BCR-ABL Transkripte nachweisbar waren. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Nilotinib 200 mg 2×2 Kapseln/Tag oder weiterhin Imatinib.

Auch diese lange vorbehandelten Patienten mit zytogenetischem Ansprechen auf Imatinib konnten von der Umstellung auf Nilotinib erheblich profitieren: 12 Monate nach dem Switch auf Nilotinib zeigten 33% der Nilotinib-Patienten eine tiefe molekulare Remission mit Abnahme der BCR-ABL-Transkripte um mindestens 4,5 Logstufen (MR<sup>4.5</sup>). In der Imatinib-Gruppe waren es nicht einmal halb so viele [4]. Hinsichtlich der Verträglichkeit von Nilotinib in Switch-Szenarien konnten Experten in einer weiteren Studie zeigen, dass die Kreuzunverträglichkeit zwischen Nilotinib und Imatinib minimal ist [5]. Patienten, die Imatinib nicht tolerierten, haben demnach eine hohe Chance, Nilotinib gut zu vertragen.

**Molekulares Monitoring als Indikator für Switch-Kandidaten**

Angesichts der positiven Daten aus den Studien zur Umstellung von Imatinib auf Nilotinib stellt sich im hämatologischen Alltag die Frage, wann der Therapiewechsel durchgeführt werden sollte. Eine zentrale Bedeutung hat hier das gewissenhafte und kontinuierliche Monitoring der Therapieresponse, um ein suboptimales Ansprechen rechtzeitig zu erkennen. Hierzu bietet sich die quantitative Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte an. Als Faustregel kann dabei gelten, dass das Patienten-Outcome umso besser ist, je schneller es gelingt, die BCR-ABL-Transkripte zu verringern.

Gezeigt hat das unter anderem die deutsche

CML-IV-Studie, bei der 1223 CML-Patienten mit Imatinib oder mit Imatinib-haltigen Kombinationstherapien behandelt wurden. Für die Patienten, die schon nach 3 Monaten 10% oder weniger BCR-ABL-Transkripte aufwiesen, war die Wahrscheinlichkeit einer CCyR oder einer MMR signifikant größer als bei Patienten mit mehr als 10% BCR-ABL-Transkripten. Das spiegelte sich auch in einem signifikant unterschiedlichen Gesamtüberleben wider [5].

Die Landmark-Auswertung der ENESTnd-Studie erlaubt einen direkten Vergleich zwischen Nilotinib und Imatinib. So erreichten mit Nilotinib 91% der Patienten nach 3 Monaten eine BCR-ABL-Transkriptrate von maximal 10%, gegenüber 67% mit Imatinib [6]. Damit erreichten mit 56% vs. 16% bei BCR-ABL ≤ 1% unter Nilotinib-Therapie mehr als dreimal so viele Patienten eine frühe, tiefe Remission. Die wiederum korrelierte in der ENESTnd-Studie mit einer geringeren Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise und einem besseren Gesamtüberleben.

Beide Studien illustrieren die hohe prognostische Bedeutung eines molekularen Monitorings bei CML-Patienten. Bei suboptimalem Ansprechen oder Therapieversagen können durch einen frühen Therapiewechsel auf Nilotinib hohe molekulare Ansprechraten erreicht werden. Das Erreichen eines tiefen und dauerhaften molekularen Ansprechens ist auch mit Blick auf eine mögliche Heilung der CML von Bedeutung: Denn an Studien mit Absetzkonzepten können nur Patienten teilnehmen, die ein solches tiefes und dauerhaftes molekulares Ansprechen zeigen.

**Referenzen**

- 1 Deininger M et al.: Blood 2009;114: abstr #1126.
- 2 Larson RA et al.: Leukemia 2012;doi:10.1038/leu.2012.134.
- 3 Ossenkoppele GJ et al.: EHA 2012; abstr #0758.
- 4 Cervantes F et al.: EHA 2012; abstr #0586.
- 5 Hanfstein B et al.: Blood 2011;118: abstr #783.
- 6 Hochhaus A et al.: EHA 2012; abstr #0584.

Weitere Informationen bei  
Novartis Pharma GmbH  
Ina Meyer  
Roonstraße 25, 90429 Nürnberg  
Tel. +49 911 273-12643, Fax -12971  
ina.meyer@novartis.com

## Velcade®: Potente Myelom-Therapie für niereninsuffiziente Patienten

Nierenerkrankungen sind eine häufig auftretende Organschädigung bei Myelom-Patienten und liegen bereits bei rund 30% aller neu diagnostizierten Myelom-Patienten vor. Sie können jederzeit im Verlauf der Erkrankung auftreten [1]. Bortezomib (Velcade®) ist sowohl für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als auch terminaler Niereninsuffizienz eine überzeugend wirksame und verträgliche Behandlungsoption beim multiplen Myelom [2].

In Studien konnte gezeigt werden, dass niereninsuffiziente Patienten gleichermaßen von der Behandlung mit Bortezomib profitierten wie Patienten mit normaler Nierenfunktion: In der VISTA-Studie erhielten Patienten eine Kombinationstherapie mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP). Die Rate der

kompletten Remissionen unter VMP war unabhängig vom Vorliegen einer Niereninsuffizienz hoch: 30% aller Patienten der VMP-Gruppe erreichten eine komplette Remission [3, 4], von den Patienten mit einer Baseline-GFR (glomeruläre Filtrationsrate) < 50 ml/min waren es 31% [2]. Das 2-Jahres-Überleben bei Patienten mit einer Baseline-GFR < 50 ml/min lag bei 70,1% (MP 60,1%), das 3-Jahres-Überleben bei 60,7% (MP 41,5%) [2]. Eine Niereninsuffizienz kann bei einer Therapie mit VMP damit nicht als negativer prognostischer Faktor gewertet werden.

### Wiederherstellung der Nierenfunktion

Idealerweise kann eine Myelom-Therapie dazu beitragen, die krankheitsbedingte Nierenfunktionsstörung zu beheben. Unter VMP erreichten 44% der Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Baseline-GFR < 50 ml/min) eine

Erholung ihrer Nierenfunktion. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Baseline-GFR < 30 ml/min) waren es 37%, unter MP nur 7% [2]. Unerwünschte Ereignisse bei niereninsuffizienten Patienten unter VMP traten in der VISTA-Studie nicht in erhöhter Inzidenz auf. Häufigste Toxizitäten ≥ Grad 3 bei Patienten mit Niereninsuffizienz waren Thrombozytopenie, Fatigue und Lymphopenie [5].

### Literatur

- 1 Straka C et al.: Der Onkologe 2010;16(3):232–241.
- 2 Dimopoulos M et al.: J Clin Oncol 2009;27:6086–6093.
- 3 Aktuelle VELCADE® Fachinformation.
- 4 San Miguel JF et al.: N Engl J Med 2008;359:906–917.
- 5 Mulkerin D et al.: ASH 2007; Abstr #3477.

Weitere Informationen bei  
Janssen-Cilag GmbH  
InfoService  
Tel. +49 2137 955-955

### EU-Zulassung für Ruxolitinib:

## Erste medikamentöse Therapie für Patienten mit Myelofibrose

Die europäische Kommission hat am 27.08.2012 den Januskinase-1/2 (JAK1/2)-Inhibitor Jakavi® (Ruxolitinib) zugelassen als erste medikamentöse Therapie zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Postessentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose [1]. Basis für die Zulassung sind die signifikanten Ergebnisse der Phase-III-Studien COMFORT-I [2] und -II [3]. Darin werden Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib im Vergleich zu Placebo (COMFORT-I) bzw. versus Best Available Therapy (BAT; COMFORT-II) bei Patienten mit primärer sowie sekundärer

Myelofibrose (MF) nachgewiesen: Unter dem dual wirkenden JAK1/2-Inhibitor wird signifikant häufiger ein Ansprechen – definiert als mindestens 35%ige Reduktion des Milzvolumens im Vergleich zum Ausgangswert – versus Placebo ( $p < 0,0001$ ) [2] oder BAT ( $p < 0,0001$ ) [3] beobachtet. In der COMFORT-I-Studie erzielten 41,9% der Patienten unter dem JAK1/2-Inhibitor in Woche 24 dieses Ansprechen (vs. 0,7% unter Placebo;  $p < 0,0001$ ) [2]. In der Studie COMFORT-II wurde das Ansprechen in Woche 48 versus BAT ermittelt. Dieses erreichten 28,5% der Patienten unter Ruxolitinib und kein Patient unter BAT ( $p < 0,0001$ ). Bei 97,0% der mit dem JAK1/2-Inhibitor behandelten Patienten verringerte sich das Milzvolumen [3]. Dabei reduzierte Ruxolitinib die Splenomegalie unabhängig vom JAK2-V617F-Mutationsstatus [2, 3]. Außerdem profitieren die Patienten unter Ruxolitinib von einem signifikanten Rückgang der MF-be-

dingten Symptome und einer damit assoziierten Verbesserung der Lebensqualität. Der JAK1/2-Inhibitor ist generell gut verträglich [2, 3]. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass unter Ruxolitinib die Symptome weniger stark ausgeprägt werden, wodurch die Patienten eine höhere Lebensqualität erreichen und wieder am normalen Alltag teilnehmen können.

### Literatur

- 1 Jakavi® (Ruxolitinib) Fachinformation (Stand: August 2012).
- 2 Verstovsek S et al.: N Engl J Med 2012;366:799–807.
- 3 Harrison C et al.: N Engl J Med 2012;366:787–798.

Weitere Informationen bei  
Novartis Pharma GmbH  
Ina Meyer  
Roonstraße 25, 90429 Nürnberg  
Tel. +49 911 273-12643, Fax -12971  
ina.meyer@novartis.com

## PharmaTicker+++ PharmaTicker+++ PharmaTicker+++ PharmaTicker+++

**LEO Pharma GmbH.** Das Thromboserisiko von onkologischen Patienten wird häufig unterschätzt: Um die Versorgung von Thrombosepatienten zu verbessern, sollte die Therapie bei bestimmten Patientengruppen interdisziplinär erfolgen. Vor allem diabetologische, onkologische und geriatrische Patienten könnten hiervon entscheidend profitieren. Thrombosen im Kontext einer onkologischen Erkrankung zeigen zudem häufig einen aggressiveren Verlauf als bei Patienten ohne Tumor.

Isgro Gesundheitskommunikation  
Julia Geulen  
pressestelle@isgro-gk.de

**Bristol-Myers Squibb.** Aktuelle 6-Jahres-Follow-Up-Daten der Dosisoptimierungsstudie mit Dasatinib (Sprycel®) zeigen eine Gesamtüberlebensrate von 71% bei erwachsenen Philadelphia-Chromosom-positiven CML-Patienten. Dabei wurden 670 Patienten untersucht, die gegenüber Imatinib (Glivec®) resistent oder intolerant sind. Bristol-Myers Squibb und Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. stellten die Studienergebnisse im Rahmen des EHA-Kongresses 2012 in Amsterdam vor.

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Friederike Herrfurth  
friederike.herrfurth@bms.com

**Darmkrebszentrale.** Das Info-Portal [www.darmkrebszentrale.de](http://www.darmkrebszentrale.de) startete die neue Reihe «Wissen aus der Praxis. Experten für Patienten». Über einige Wochen steht jeweils ein Darmkrebsexperte im Mittelpunkt und gibt sein Wissen direkt an die Besucher weiter. So werden aktuelle Themen aus Chirurgie, Onkologie, Psychoonkologie oder Pflege für Patienten und Angehörige multimedial aufbereitet. Interessierte erfahren aus erster Hand Wissenswertes zu Operationsverfahren, modernen Therapien oder psychoonkologischer Unterstützung bei Darmkrebs.

[www.darmkrebszentrale.de](http://www.darmkrebszentrale.de)