CML: Langzeitresultate zum Imatinib-Stopp

Die Therapie mit Imatinib (IM) kann bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML), bei denen über mindestens 2 Jahre eine nicht detektierbare Resterkrankung (UMRD; „undetectable minimal residual disease“) vorliegt, sicher abgesetzt werden. Dies bestätigen nun auch die endgültigen Ergebnisse der STIM1-Studie nach 6 Jahren Follow-up.

In der prospektiven französischen Stopp-Imatinib-Studie (STIM1) wurde die Imatinib-Therapie bei 100 Patienten mit CML, die über ≥ 2 Jahre eine UMRD aufwiesen, abgesetzt. Bei Auftreten eines molekularen Rezidivs (Anstieg der BCR-ABL-Transkripte um den Faktor 10 oder Verlust des guten molekularen Ansprechens) sollte die Therapie sofort wieder aufgenommen werden.

Das mediane molekulare Follow-up nach Abbruch der Imatinib-Therapie betrug 77 Monate. 61 Patienten verloren den UMRD-Status nach median 2,5 Monaten, einer verstarb ohne Verlust der UMRD nach 10 Monaten. Ein molekulares Rezidiv trat meist innerhalb von 6

Monaten nach Therapieunterbrechung auf.

Die Rate für das molekulare rückfallfreie Überleben (Kaplan-Meier) betrug 43 % nach 6 und 38 % nach 60 Monaten. Die Imatinib-Therapie wurde bei 57 von 61 Patienten mit molekularem Rezidiv wieder aufgenommen, und 55 davon erzielten eine zweite UMRD nach median 4 Monaten; keiner erlebte eine Progression der CML. Beim letzten Follow-up-Termin lebten noch 57 Patienten, 43 (70 %) mit und 14 ohne TKI-Therapie, davon 9 in Therapiepause. Sokal-Score und Dauer der Imatinib-Therapie waren signifikante unabhängige Risikofaktoren für ein molekulares Rezidiv.

Bereits die Interimsanalyse von STIM1 hatte gezeigt, dass das molekulare Ansprechen nach Unterbrechung der Imatinib-Therapie bei nahezu 40 % der Patienten bestehen blieb. Es kam in keinem Fall zur Progression der CML. Außerdem war die Reexposition gegenüber Imatinib mit einem zweiten tiefen molekularen Ansprechen verbunden. Diese Resultate konnten nun in der finalen Analyse der Langzeitdaten 77 Monate nach Absetzen der Imatinib-Therapie bestätigt werden.

Fazit: Die Daten der STIM1-Studie zeigen nach einem medianen Follow-up von mehr als 6 Jahren nach Unterbrechung einer Imatinib-Therapie, dass Imatinib bei CML-Patienten mit einer UMRD unter bestimmten Bedingungen abgesetzt werden kann, ohne dass sich das Risiko durch späte molekulare Rezidive erhöhen würde. *Brigitte Schalhorn*

Etienne G et al. Long-term follow-up of the french stop imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2016 (35):298-305.

Langzeiterfolg mit Imatinib bei CML

Imatinib ist der erste Tyrosinkinasehemmer (TKI), der bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) die Therapie vorangebracht hat. Jetzt liegen Langzeitergebnisse der IRIS-Studie über mehr als ein Jahrzehnt vor.

Die IRIS-Studie („International Randomized Study of Interferon and STI571“; STI571 = Imatinib) hat Geschichte geschrieben. Durch die Einführung dieses ersten TKI wurde die Therapie von Patienten mit CML im Vergleich zur Standardtherapie mit Interferon α und hämatopoetischer Stammzelltransplantation revolutioniert.

Hämatologen der IRIS-Studiengruppe um Andreas Hochhaus, Jena, präsentieren jetzt die Ergebnisse der Therapie mehr als eine Dekade nach Studienbeginn und konzentrieren sich dabei auf die Patienten der Imatinib-Gruppe. In der Studie wurden 1.106 zuvor unbehandelte Patienten in 2 Gruppen randomisiert: In der einen erhielten sie Imatinib, in der Vergleichsgruppe Interferon α plus Cytarabin. Im Verlauf der Studie

hatten 363 Patienten (65,6 %) nach median 0,8 Jahren von der Interferon- in die Imatinib-Gruppe gewechselt. Der Grund dafür war bei knapp 32 % ein Fortschreiten der Erkrankung, ein zu schlechtes oder gar kein Ansprechen, bei mehr als 26 % das Auftreten intollerabler Nebenwirkungen. Das mediane Follow-up lag bei 10,9 Jahren. Ein Jahrzehnt nach Studienbeginn lebten noch 356 Patienten in der Imatinib-Gruppe und 288 in der Vergleichsgruppe. Bei 111 bzw. 165 Teilnehmern war der Überlebensstatus unklar.

Wie die Ärzte berichten, betrug die geschätzte Überlebensrate 10 Jahre nach Studienbeginn bei Patienten der ursprünglichen Imatinib-Gruppe 83,3 %, bei denen der Vergleichsgruppe 78,8 % (Intention-to-Treat-Analyse). Etwa jeder

zweite Patient in der Imatinib-Gruppe beendete die Studie unter dieser Therapie. Die anderen Patienten unterbrachen die Behandlung mit dem TKI oder konnten im Rahmen der Studie nicht weiter verfolgt werden. Der Anteil der Patienten, bei denen mit Imatinib ein komplettes zytogenetisches Ansprechen – also mit fehlendem Nachweis Philadelphia-chromosom-positiver Metaphasezellen – gelungen war, lag bei knapp 83 %.

Fazit: Selbst nach einer Dekade Therapie ist die Behandlung mit dem TKI Imatinib erfolgreich. In der IRIS-Studie, in der 2 von 3 Patient der Vergleichsgruppe in die Imatinib-Gruppe gewechselt hatten, konnte 10 Jahre nach Studienbeginn bei mehr als 80 % der behandelten Patienten ein komplettes zytogenetisches Ansprechen beobachtet werden.

Peter Leiner

Hochhaus A et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(10):917-27.