



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Untersuchungen zum Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von
Dasatinib und Nilotinib bei Patienten mit chronischer myeloischer
Leukämie**

Autor: Bettina Butterer
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. A. Hochhaus

Thema der vorliegenden Arbeit ist die Bewertung von Wirkung, Effizienz, Nebenwirkungsspektrum der neuen Tyrosinkinasehemmer Dasatinib (Sprycel®) und Nilotinib (Tasigna®) bei Patienten mit Bcr-Abl-positiver CML in chronischer Phase, bei denen eine vorangegangene Therapie mit Imatinib versagt hat (Imatinibresistenz) oder nicht vertragen wurde (Imatinibunverträglichkeit), sowie bei Patienten in fortgeschrittener Phase (akzelerierte Phase und Blastenkrise) infolge Imatinibresistenz. Die Patienten wurden in der III. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim betreut. Insgesamt 83 Patienten, davon 55 mit Imatinibresistenz und 28 mit Imatinibunverträglichkeit, wurden über einen medianen Zeitraum von 15,1 Monaten innerhalb von Studien untersucht und behandelt.

Bei Patienten in chronischer Phase und Imatinibresistenz konnten sowohl mit Dasatinib, als auch mit Nilotinib hohe Raten andauernder kompletter hämatologischer Remission (CHR) beibehalten oder wieder erreicht werden (86 % bzw. 88 %). Eine komplette zytogenetische Remission (CCyR) wurde in immerhin 61 % durch Dasatinib und in 63 % durch Nilotinib erlangt. Erwartungsgemäß waren die Werte für Patienten mit Imatinibunverträglichkeit besser, aber nicht signifikant.

Signifikant schlechter schnitt Dasatinib bei Patienten in fortgeschrittener Phase ab. Keiner der Patienten erreichten eine CHR oder eine CCyR. Nilotinib bei Patienten in fortgeschrittener Phase konnte aufgrund der geringen Fallzahl (von zwei Patienten) keine statistische Auswertung durchgeführt werden.

Der wichtigste bekannte Mechanismus einer Resistenz gegenüber den Tyrosinkinasehemmern ist die Entstehung von ABL-Genmutationen unter der Therapie. 64% der Patienten mit Imatinibresistenz wiesen solche Mutationen auf. Einige der Mutationen vermittelten auch eine Resistenz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib. Die Mutation T315I verursacht eine absolute Resistenz gegen Tyrosinkinasehemmer.

Dasatinib und Nilotinib erwiesen sich als gut verträgliche Medikamente. Eine Besonderheit von Dasatinib ist die Neigung zur Entwicklung von Pleuraergüssen. Sie traten bei 67 %, davon 27 % Grad 3 oder 4, unserer mit Dasatinib behandelten Patienten auf. Bezüglich der sonstigen hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Dasatinib und Nilotinib.

Für Imatinibresistente und -intolerante Patienten in CP konnte in einer Dosisoptimierungsstudie ein Vorteil (gleiche Remissionsraten, jedoch weniger Nebenwirkungen) für die Einmalgabe von 100 mg Dasatinib verglichen mit zweimaliger Gabe von 50 mg pro Tag gezeigt werden. Für Patienten in AP oder BK war die zweimalige Gabe von 70 mg vorteilhafter als die Einmalgabe von 140 mg.

In Übereinstimmung mit anderen publizierten Daten erwiesen sich in unserer Untersuchung die Zweitgenerations-Tyrosinkinasehemmer Dasatinib und Nilotinib als potente und gut verträgliche Medikamente für die Zweitlinientherapie der CML nach Imatinibversagen oder -unverträglichkeit. Da die Effektivität beider Medikamente in der fortgeschrittenen Phase der CML signifikant schlechter ist als in der chronischen Phase, sollte durch regelmäßige Untersuchungen der Patienten ein Imatinibversagen frühzeitig, vor Erreichen der fortgeschrittenen Krankheitsphase erfasst werden.