

# Persönliche PDF-Datei für A. Hochhaus

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

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

## Therapiekonzepte der chronischen myeloischen Leukämie (CML)

10.1055/s-0041-111338  
TumorDiagn u Ther 2016; 36

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

**Verlag und Copyright:**  
© 2016 by  
Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart  
ISSN 0722-219X

Nachdruck nur  
mit Genehmigung  
des Verlags



## Übersicht

# Therapiekonzepte der chronischen myeloischen Leukämie (CML)

A. Hochhaus

Die chronische myeloische Leukämie (CML) stellt biologisch, diagnostisch und therapeutisch ein Modell für zielgerichtete Therapien dar. Ein Produkt der zytogenetischen Translokation t(9;22)(q34;q11) ist das Fusionsprotein BCR-ABL mit gesteigerter Tyrosinkinase-Aktivität, gefolgt von einer unkontrollierten Zellproliferation und Reduktion der Apoptose. In Mausmodellen wurde die pathogenetische Bedeutung von BCR-ABL für die Leukämieentstehung bewiesen. Daraus ergab sich der Therapieansatz, durch Hemmung der gesteigerten Enzymaktivität mit Imatinib die Krankheitsprogredienz zu verringern [1].

In Deutschland erkranken jährlich etwa 1200 Patienten aller Altersgruppen an CML. Bei einer jährlichen Gesamtmortalität von etwa 1,5% steigt die Prävalenz der CML bei konstanter Inzidenz als Folge der guten Prognose an.

## Klinisches Bild

In den Jahren vor der Verfügbarkeit der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) war bei den meisten Patienten ein 3-stufiger Krankheitsverlauf zu beobachten. Die Erkrankung wird für gewöhnlich in der chronischen Phase diagnostiziert, geht über in die akzelerierte Phase, und endet schließlich in der Blastenkrise, einer unbehandelten tödlich verlaufenden akuten Leukämie. Die chronische Phase der CML ist gekennzeichnet durch eine Leukozytose mit pathologischer Linksverschiebung und oft beobachteter Splenomegalie, Anämie und Thrombozytose.

Bei über 95% der CML-Patienten liegt die Translokation t(9;22)(q34;q11) mit dem charakteristischen Ph-Chromosom 22q vor. Durch die Translokation wird das Gen der Abelson (ABL)-Tyrosinkinase mit dem Breakpoint Cluster Region (BCR)-Gen verbunden. Es entsteht das Fusionsprotein BCR-ABL mit konstitutiver Tyrosinkinase-Aktivität, welches verantwortlich für die

onkogene Transformation der betroffenen hämatopoetischen Stammzelle ist [1].

Die prognostisch bedeutsamen Parameter Alter, Milzgröße sowie Blasten- und Thrombozytenzahlen im peripheren Blut wurden vor Einsatz der TKI im Sokal-Score zusammengefasst [2]. Für die Anwendung bei TKI-Behandlung mit dem Endpunkt Überleben wurde ein neuer Score mit unterschiedlicher Wichtung der gleichen Parameter entwickelt und validiert [3].

## Erstlinientherapie

Nach Sicherung der Diagnose sollte die Behandlung unverzüglich eingeleitet werden. Bei deutlich erhöhten Leukozytenzahlen (> 100 000/μl) ist zur Vermeidung einer Leukostase bereits vor Eingang des BCR-ABL-Status die Therapieeinleitung mit Hydroxyurea (40 mg/kg Körpergewicht) zu empfehlen. Die Harnsäure-Clearance wird parallel mit der Einstellung des Urin-pH auf 6,4 bis 6,8 mit Natriumbikarbonat und reichlich oraler oder intravenöser Flüssigkeitszufuhr optimiert. Die Gabe von Allopurinol ist wegen der Xanthin-Akkumulation mit deutlich reduzierter Löslichkeit kontraindiziert.

Unmittelbar nach Bestätigung der Philadelphia- oder BCR-ABL-Positivität kann mit der TKI-Therapie begonnen werden. Ein maximaler Leukozyten-Grenzwert zum Beginn der TKI-Therapie muss nicht abgewartet werden. Die Hydroxyurea-Therapie sollte über etwa 1 Woche ausgeschlichen werden. Der Einschluss in eine klinische Studie sollte geprüft werden. Als initiale Therapien der CML stehen Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib zur Verfügung [4].

## Imatinib

Die Überlegenheit von Imatinib über Interferon α (IFN) wurde in der IRIS-Stu-

die (International Randomized Study of Interferon and STI571) belegt. Von 553 mit Imatinib behandelten Patienten erreichten nach 18 Monaten 87% eine gute (majore) zytogenetische Remission (MCyR), verglichen mit 35% unter IFN. Komplette zytogenetische Remission (CCyR) und gute (majore) molekulare Remissionen (MMR) waren unter Imatinib ebenfalls häufiger und blieben über 6 Jahre überwiegend stabil [5, 6].

Vorübergehende Zytopenien als Zeichen der Reduktion des leukämischen Klons mit verzögerter Regeneration der normalen Hämatopoese traten häufig zu Beginn der Imatinib-Therapie auf. Transaminasenerhöhungen wurden ebenfalls gehäuft nach Beginn der Therapie beobachtet. Leichte, aber anhaltende Nebenwirkungen wie Muskelkrämpfe oder Flüssigkeitsretention mit periorbitalen Ödemen sollten konsequent symptomatisch behandelt werden, um die Langzeit-Compliance der Patienten zu erhalten.

## Tyrosinkinaseinhibitoren der 2. Generation

Nach dem Erfolg von Imatinib wurden weitere TKI mit verbesserter Wirksamkeit entwickelt [7]. Nilotinib wirkt BCR-ABL-spezifischer, inhibiert wie Imatinib auch die Tyrosinasen PDGFR und KIT und zeigt eine bessere zelluläre Bioverfügbarkeit. Dasatinib ist ein Multikinase-Inhibitor mit Wirkung auf ABL, SRC, PDGFR und KIT. Bosutinib ist ebenfalls ein SRC/ABL-Inhibitor, ohne signifikante Wirksamkeit auf die PDGF-Rezeptoren und KIT. Mit Einsatz der Zweitgenerations-Inhibitoren wurde die Geschwindigkeit und Tiefe der molekularen Remission deutlich verbessert. Ein Überlebensvorteil gegenüber Imatinib konnte bisher nicht belegt werden.

In der ENESTnd-Studie (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients) war Nilotinib in 2 untersuchten Do-

sierungen ( $2 \times 300 \text{ mg/d}$  und  $2 \times 400 \text{ mg/d}$ ) bezüglich des zytogenetischen und molekularen Ansprechens und der Verträglichkeit gegenüber Imatinib  $400 \text{ mg/d}$  überlegen. Die Nebenwirkungsrate der niedrigeren Dosierung war günstiger und führte zur Wahl der Dosis von  $2 \times 300 \text{ mg/d}$  für die Erstlinientherapie der CML. Nach 6-jähriger Verlaufsbeobachtung zeigten sich eine signifikante Reduktion der Progressionsraten zur akzelerierten Phase und Blastenkrise sowie eine Reduktion der Inzidenz und ein eingeschränktes Spektrum auftretender BCR-ABL-Mutationen.

Die Imatinib-typischen Nebenwirkungen Flüssigkeitsretention und Muskelkrämpfe wurden unter Nilotinib deutlich seltener beobachtet. Eine hyperglykämische Stoffwechsellage oder eine Fettstoffwechselstörung können durch Nilotinib verschlechtert werden. Unter Nilotinib, insbesondere der höheren Dosis, wurden bei 10–16% zerebrale, kardiale oder periphere arterielle Verschlusskrankheiten beobachtet, deren pathophysiologische Ursachen noch nicht komplett aufgeklärt werden konnten. Eine aktive Minimierung präexistenter Risikofaktoren (Nikotinabusus, Hypertonie, Hypercholesterolemie, diabetische Stoffwechsellage) wird empfohlen [8]. Die Remissionsdaten der ENESTnd-Studie wurden in der multizentrischen europäischen ENEST1st-Studie übertroffen. Eine kontinuierliche Nilotinib-Gabe mit gradueller Dosisanpassung ohne Therapieunterbrechungen führt zur weiteren Verbesserung der Remissionen [9].

Dasatinib  $100 \text{ mg/d}$  wurde in der DASISION-Studie (Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive CML) mit Imatinib  $400 \text{ mg/d}$  verglichen. Auch in dieser Studie konnte eine deutliche Reduktion Imatinib-typischer Nebenwirkungen unter Dasatinib beobachtet werden. Thrombozytopenien traten häufiger auf. Besonders zu beachten ist das Risiko von Pleuraergüssen und pulmonalen Hypertonien unter Dasatinib. Es gibt Hinweise auf eine Verbesserung der Rate der Nebenwirkungen durch eine Wochenendpause von Dasatinib ( $5 \times 100 \text{ mg/Woche}$ ), die durch die kurze Halbwertszeit des Medikaments möglich ist [10]. Zytogenetische und molekulare Remissionen, insbesondere tiefe molekulare Remissionen ( $\text{MR}^{4.5}$ ) wurden unter Dasatinib nach 5-jähriger Beobachtungszeit rascher und häufiger beobachtet (42%) als unter

Imatinib (33%). Die Progressionsrate zur akzelerierten Phase und Blastenkrise sowie das Spektrum neu auftretender BCR-ABL-Mutationen war unter Dasatinib geringer als unter Imatinib [11].

Bosutinib  $500 \text{ mg/d}$  wurde in der BELA-Studie (Bosutinib Efficacy and safety in chronic myeloid Leukemia) mit Imatinib  $400 \text{ mg/d}$  im Einsatz bei neu diagnostizierten CML-Patienten verglichen. Bezüglich des Hauptziels der Studie, dem Erreichen einer CCyR nach 12 Monaten, wurde kein signifikanter Vorteil von Bosutinib gegenüber Imatinib beobachtet. Die häufigsten Bosutinib-Nebenwirkungen waren vorübergehende Diarrhoe und Lebertoxizität, welche häufig zu Therapieunterbrechungen und zum frühen Absetzen der Therapie führte. Auch mit Bosutinib wird das molekulare Ansprechen schneller als mit Imatinib erzielt und die Rate der Krankheitsprogression signifikant reduziert [12].

Die höhere Rate zytogenetischer und molekularer Remissionen im Vergleich zu Imatinib führte für Nilotinib und Dasatinib zur Erstlinienuzulassung für die Therapie der CML. Wichtigste Ergebnisse der Studien sind der Schutz vor Progression sowie raschere und tiefere molekulare Remissionen über alle Risikostrata. Tiefere molekulare Remissionen bieten außerdem die Aussicht, den Anteil der Patienten zu erhöhen, die ihre Therapie in der Zukunft erfolgreich und sicher abbrechen können.

### Tyrosinkinaseinhibitor der 3. Generation

Ponatinib ist ein TKI der 3. Generation, welcher neben ABL verschiedene Tyrosinkinasen, unter anderem solche aus der SRC-, VEGFR- und FGFR-Familie hemmt. Ponatinib ist der erste TKI mit Wirksamkeit auf die BCR-ABL-Mutation T315I. Auch unter Ponatinib treten Resistenzen auf, insbesondere beim Auftreten von zwei BCR-ABL-Mutationen im gleichen Allel (compound mutations). Unter Ponatinib  $45 \text{ mg/d}$  wurden nach Versagen anderer TKI bei 20% der Patienten vaskuläre Nebenwirkungen beobachtet [13]. Aus diesem Grunde wurde die randomisierte Studie zur Erstlinientherapie vorzeitig abgebrochen [14]. Zur Vermeidung vaskulärer Nebenwirkungen wird die Verabreichung einer niedrigeren Dosis ( $30 \text{ mg/d}$ , später bei gutem Ansprechen  $15 \text{ mg/d}$ ) empfohlen. Die Dosis von

$45 \text{ mg/d}$  wird nur für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und bei problematischen BCR-ABL-Mutationen empfohlen.

### Optimierung der TKI-Dosis

Die ursprünglichen Dosierungsempfehlungen der TKI stammen aus Phase I/II-Studien mit kurzen Beobachtungszeiten. Deshalb wurde nach längerer Verlaufsbeobachtung eine Dosisoptimierung für Imatinib nach oben ( $600\text{--}800 \text{ mg/d}$ ) [15], sowie für Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib nach unten empfohlen.

Eine erhöhte Imatinib-Dosis konnte die Remissionsrate von Patienten mit suboptimalem Ansprechen verbessern. Die CML-IV-Studie der Deutschen CML-Studiengruppe untersuchte in einem 4-armigen randomisierten Vergleich mit 1014 Patienten die Effektivität von Imatinib in der Standarddosis von  $400 \text{ mg/d}$  gegen Hochdosis-Imatinib in einer Dosierung von  $800 \text{ mg/d}$ , welches nach Verträglichkeit adaptiert angepasst wurde, sowie Imatinib + IFN und Imatinib + Cytosinaraibinosid (Ara-C). Unter der verträglichkeitsadaptierten Hochdosis-therapie (mediane Dosis  $628 \text{ mg/d}$ ) betrug die MMR-Rate nach 12 Monaten 59 gegenüber 44% unter der Standarddosis. Unabhängig vom Therapieverfahren zeigten Patienten mit MMR nach 12 Monaten ein besseres progressionsfreies und Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit BCR-ABL-Werten  $>1\%$ , nicht aber im Vergleich zu Patienten mit BCR-ABL-Werten von  $0,1\text{--}1\%$  [15].

Die Dosierung von Nilotinib nach Imatinib-Resistenz beträgt  $2 \times 400 \text{ mg/d}$ . Für die Situation nach Imatinib-Intoleranz sowie die Erstlinientherapie wird heute wegen verbesserter Verträglichkeit  $2 \times 300 \text{ mg}$  Nilotinib/d empfohlen. Für Dasatinib war in der chronischen Phase die 1-mal tägliche Gabe von  $100 \text{ mg}$  einer 2-mal täglichen Dosierung ( $2 \times 50\text{--}70 \text{ mg}$ ) überlegen. Eine Dosisoptimierung von Bosutinib ( $400 \text{ mg}$  statt  $500 \text{ mg/d}$ ) wird z.Zt. prospektiv untersucht. Wegen der hohen vaskulären Komplikationsrate wird für Ponatinib eine individuell angepasste Dosierung mit einer Anpassung auf  $15\text{--}30 \text{ mg}$  nach initialem Ansprechen auf  $45 \text{ mg}$  empfohlen [16].

### Kombination mit Interferon $\alpha$

Die Kombination aus Imatinib und pegyliertem IFN bietet bessere Remissionsraten bei guter Verträglichkeit und Induktion eines langfristig wirksamen T-Zell-aktivierenden Effektes des IFN. In der französischen SPIRIT-Studie (STI571 Prospective Randomized Trial) wurde unter der Kombination aus Imatinib und pegyliertem IFN $\alpha$ -2a vermehrt tiefes molekulares Ansprechen mit BCR-ABL-Werten  $<0,01\%$  im Vergleich zur Imatinib-Monotherapie beobachtet [16]. In einer skandinavischen Studie erhielten Patienten in kompletter hämatologischer Remission unter Imatinib eine Kombination aus Imatinib und pegyliertem IFN $\alpha$ -2b. Im Vergleich zur Imatinib-Standardtherapie konnte mit der Kombinationstherapie die MMR-Rate deutlich verbessert werden (82 vs. 54%) [17]. Eine Erhaltungstherapie mit IFN nach TKI erscheint nach vorläufigen Daten sinnvoll und wird in entsprechenden Studien geprüft [18].

### Therapiefreie Remission

Die Frage einer anhaltenden therapiefreien Remission nach mehr als 2-jähriger PCR-Negativität wurde in der französischen STIM-Studie (STop-IMatinib) untersucht. Das langjährige rezidivfreie Überleben (39%) war assoziiert mit einer Niedrigrisiko-Situation nach Sokal und einer langen TKI-Vortherapie ( $>5$  Jahre) [19]. Diese Daten waren Anlass für das EURO-SKI-Register (europäisches Stop-Kinase-Inhibitoren-Register) mit exakten Definitionskriterien der tiefen molekula-

ren Remission und Aufnahme von Patienten nach mindestens 3-jähriger Behandlung mit TKI und mindestens 1-jähriger tiefer molekularer Remission (BCR-ABL  $<0,01\%$ ). Nach Einschluss von über 800 Patienten erfolgte für die ersten 200 Patienten eine geplante Zwischenauswertung. Diese zeigte eine stabile molekulare Remission (BCR-ABL  $\leq 0,1\%$ ) bei 111 von 200 Patienten (56%) nach 12 Monaten. Bemerkenswert ist das häufig beobachtete Auftreten von Muskelkrämpfen, Sehenschmerzen oder Akne nach TKI-Entzug (TKI-Absetzsyndrom) [20].

Eine anhaltende molekulare Remission nach Absetzen der TKI ist vielversprechend auf dem Weg der Heilung der CML. Die notwendige Therapiedauer mit TKI sowie die Dauer und Tiefe der molekularen Remission müssen in zukünftigen Studien multivariat untersucht werden. Rezidive belegen das Vorhandensein von residuellen leukämischen Stammzellen mit der Fähigkeit der Repopulation des Knochenmarks. Eine Erhaltungstherapie mit (pegyliertem) IFN ist in der Lage, molekulare Remissionen zu erhalten bzw. zu verbessern. Wegen der Notwendigkeit einer stringenter und standardisierten Messung der tiefen molekularen Remission und der zahlreichen offenen Fragen wird ein Absetzen im Moment nur im Rahmen von Studien empfohlen.

### Meilensteine des Ansprechens

Optimale Therapieergebnisse können nur bei systematischer Beobachtung des therapeutischen Ansprechens erreicht werden (◻ Tab. 1) [21]. Vom Europäischen

Leukämienetz (ELN) wird nach Therapiebeginn eine 3- bis 6-monatliche zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks bis zur CCyR empfohlen. Eine quantitative PCR-Untersuchung des peripheren Blutes unter Angabe der BCR-ABL-Last nach dem Internationalen Standard (IS) sollte 3-monatlich erfolgen. Bei allen Patienten mit steigenden Transkript-Zahlen sollte die Compliance überprüft bzw. die Neueinnahme von Medikamenten erfragt werden, die den TKI-Abbau induzieren könnten. Die BCR-ABL-Last nach 3 Monaten Therapie ist ein wichtiger Prognosemarker.

Ungünstige Risikofaktoren mit reduzierter Chance auf ein optimales Ansprechen schließen den hohen Risikoscore, bestimmte zusätzliche chromosomale Aberrationen in den Ph $^+$ -Zellen zum Diagnosezeitpunkt (+8, +19, +Ph, iso(17)), BCR-ABL  $>10\%$  nach 3 Monaten, fehlende CCyR nach einem Jahr, eine klonale Evolution der CML unter Therapie sowie einen deutlichen Anstieg der BCR-ABL-Transkripte mit Verlust der MMR ein [6]. Die Geschwindigkeit des initialen Ansprechens innerhalb der ersten 3 Monate (BCR-ABL vor Therapie/BCR-ABL nach 3 Monaten) ist ein wesentlicher Prognosefaktor [22, 23]. Patienten mit BCR-ABL  $>10\%$  nach 3 Monaten haben ein hohes Risiko, an der CML zu versterben. Unter Nilotinib und Dasatinib finden sich deutlich weniger frühe Therapieversager als unter Imatinib [8, 9, 11].

Die häufigste Ursache der TKI-Resistenz sind BCR-ABL-Punktmutationen mit verminderter bis aufgehobener Wirksamkeit von Imatinib. Inzwischen sind mehr als 100 Mutationen bekannt. Eine Mutationsanalyse wird bei einem mehr als 5-fachen Anstieg der BCR-ABL-Last unter gleichzeitigem Verlust der guten molekularen Remission (BCR-ABL  $>0,1\%$ ) oder bei Therapieversagen nach den Kriterien des Europäischen Leukämienetzes empfohlen. Beim Auftreten von Mutationen mit komplettem Wirkverlust ist zur Verhinderung der weiteren Selektion resistenter Zellen das rasche Absetzen von Imatinib sehr wichtig. Die Überexpression des Transportproteins P-Glykoprotein oder Wachstumsfaktorrezeptoren sowie der Verlust eines p53-Alleles sind Beispiele für BCR-ABL unabhängige Resistenzursachen [25].

**Tab. 1** Definition des unzureichenden Ansprechens und der Resistenz auf Tyrosinkinase-Inhibitoren [4].

Zeit nach Beginn der TKI-Therapie, Monate	Ansprechen	
	hämatologische und zytogenetische Kriterien	PCR-Kriterien
3	keine CHR, keine CyR	
6	$> 35\%$ Ph $^+$	$> 10\%$ BCR-ABL (IS)
12	$> 0\%$ Ph $^+$	$> 1\%$ BCR-ABL (IS)
18		$> 0,1\%$ BCR-ABL (IS)
jeder Zeitpunkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Verlust der CCyR</li> <li>▶ Verlust der CHR</li> <li>▶ BCR-ABL-Mutationen mit komplettem Verlust der TKI-Wirkung</li> <li>▶ klonale Evolution</li> </ul>	▶ Verlust der MMR

CCyR: komplette zytogenetische Remission; CHR: komplette hämatologische Remission; IS: internationaler Standard; MMR: majore (gute) molekulare Remission; PCR: Polymerasekettenreaktion; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitoren

## Zweitlinientherapie

Die Wahl der Zweitlinientherapie erfolgt nach klinischen Kriterien und eventuell vorliegenden BCR-ABL-Mutationen. Die Verfügbarkeit von 5 zugelassenen TKI ermöglicht die individualisierte Therapie nach zytogenetischem und molekularbiologischem Ansprechen, nach klinischen Kriterien in Bezug auf das Nebenwirkungsspektrum und nach Mutationsstatus bei Resistenz auf die Primärtherapie [26].

Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib wurden nach TKI-Resistenz und -Intoleranz in allen Phasen der CML erfolgreich eingesetzt. Nilotinib wurde für die chronische und akzelerierte Phase nach Imatinib-Versagen in einer empfohlenen Dosierung von  $2 \times 400$  mg/d zugelassen [27–29]. Für Dasatinib wird in der chronischen und akzelerierten Phase nach Imatinib-Versagen eine Dosis von 100 mg/d, in der Blastenkrise eine Dosis von 140 mg/d empfohlen [11, 30–33]. Bosutinib wurde als dritter Zweitgenerationsinhibitor in Europa für die Behandlung von CML-Patienten für die Behandlung von Patienten mit CML zugelassen, die mindestens schon einen TKI bekommen haben und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib durch den behandelnden Arzt als nicht sinnvoll erachtet werden [34].

Die Nilotinib-assoziierten Nebenwirkungen Hyperglykämie, Fettstoffwechselstörungen und der Verdacht auf Häufung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sind Indikatoren zur Nutzung von Dasatinib oder Bosutinib bei entsprechend gefährdeten Patienten. Bei vorbestehenden Lungenerkrankungen und pulmonaler Hypertonie sollte eher Nilotinib oder Bosutinib verwendet werden. Bei vorbestehender Pankreatitis, Herzrhythmusstörungen und Blockbildern im EKG sind alle TKI mit Vorsicht einzusetzen [35].

Das Ansprechen auf Nilotinib war besonders günstig bei Patienten ohne BCR-ABL-Mutation oder mit Mutationen mit einer in-vitro-Sensitivität  $< 150$  nM. Patienten mit Mutationen mit einer reduzierten oder aufgehobenen Empfindlichkeit auf Nilotinib in vitro sprachen auch in vivo schlecht an. Unter Dasatinib zeigten Patienten mit Mutationen mit geringerer Sensitivität geringere Ansprechraten als Patienten mit Mutationen mit

höherer in-vitro-Sensitivität [36, 37]. Im Falle des Vorliegens der Mutation T315I und bei Versagen anderer TKI wird eine Therapie mit Ponatinib empfohlen, ggf. gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation.

## Fortgeschrittene Phasen der CML

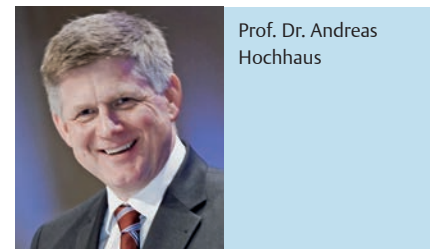
Der Mechanismus der CML-Progression ist heterogen und noch nicht vollständig aufgeklärt. Es handelt sich meist um einen Mehrschrittprozess unter Beteiligung chromosomaler und molekularer Ereignisse. Für die Wahl der Therapie bei fortgeschrittener Phase der CML muss berücksichtigt werden, ob die Progression eine TKI-Resistenz darstellt. Der Therapiewechsel sollte nach vorliegendem Mutations- und Zulassungsstatus erfolgen. In jedem Fall ist bei fortgeschrittener Phase der CML die Option der allogenen Stammzelltransplantation bei geeigneten Patienten zu erwägen. In der Blastenkrise ist vor Transplantation eine konventionelle Chemotherapie sinnvoll, abgestimmt auf die Linienzugehörigkeit der Blasten mit oder ohne TKI. Ziel ist es, die CML möglichst in eine zweite chronische Phase zu überführen und den Patienten dann rasch zu transplantieren [38].

## Die Deutsche CML-Allianz

Ziel der Initiative der CML-Studiengruppe und des Arbeitskreises klinische Studien ist es, durch eine verbesserte Kommunikation und koordinierte Zusammenarbeit der mit der CML-Behandlung betrauten Institutionen aus Universitätskliniken, Krankenhäusern, onkologischen Schwerpunktpraxen, Laboren sowie mit Patientenvertretern eine Versorgung der Patienten nach modernen Standards zu gewährleisten. Neue Therapieoptionen der CML befinden sich in früher klinischer Entwicklung, z. B. Kombinationstherapien sowie ein neuer BCR-ABL-Inhibitor mit innovativem Wirkprofil (ABL001) [38]. Offene Fragen der CML-Therapie sind die Behandlungsdauer bei Patienten mit gutem Ansprechen, Verbesserung der Therapie-Compliance, die Kontrolle der persistierenden minimalen Resterkrankung, sowie der Stellenwert von Kombinationstherapien. Prospektive klinische Studien, beispielsweise die CML-V-(TIGER)-Studie

der Deutschen CML-Studiengruppe, wollen diese Fragen beantworten.

Zur frühen Identifizierung von Patienten mit suboptimalem Ansprechen und von Rezidiven wird ein konsequentes zytogenetisches und molekulares Monitoring empfohlen. Der Einsatz standardisierter PCR-Methoden ist zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen verschiedenen Laboratorien und zur klaren Identifizierung von Risikosituationen erforderlich [39]. Die Teilnahme an klinischen Studien ermöglicht angesichts der raschen Entwicklung der medikamentösen Optionen eine Therapieoptimierung und Qualitätssicherung.



Prof. Dr. Andreas Hochhaus

Prof. Dr. Andreas Hochhaus  
Abteilung Hämatologie/Onkologie  
Universitätsklinikum Jena  
Erlanger Allee 101, 07740 Jena  
andreas.hochhaus@med.uni-jena.de

**Erklärung zum Interessenskonflikt:** Forschungsunterstützung von Novartis, BMS, Ariad, Pfizer, MSD.

## Literatur beim Verfasser