

Chronische Myeloische Leukämie (CML)

Aufbereitung des Vortrags „Chronische Myeloische Leukämie“ auf dem DLH-Patienten-Kongress, 8./9. Juni 2013 in Chemnitz. Referent: Prof. Dr. Andreas Hochhaus, Konsultationszentrum CML, Universitätsklinikum Jena, Tel. 03641-932-4201, cml@med.uni-jena.de

Einleitung

Die Chronische Myeloische Leukämie (CML) entsteht in einer blutbildenden Stammzelle durch eine bestimmte molekulargenetische Veränderung (siehe „Genetische Grundlage“). Aus den Zellen mit dieser Veränderung entwickeln sich *funktionsfähige* reife Granulozyten. Das heißt, die CML ist in der chronischen Phase eine Krankheit, die keineswegs mit einer mangelnden Funktionsfähigkeit der Zellen einhergeht. Das Problem besteht vielmehr darin, dass es ein Zuviel an Zellen gibt. Die Funktion der Zellen, die Infektabwehr, ist in der chronischen Phase nicht beeinträchtigt. Wenn die Krankheit weiter fortschreitet und in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise übergeht, verlieren die Zellen allerdings ihre Funktionsfähigkeit.

Genetische Grundlage

Die molekulargenetische Grundlage bei der CML ist bei den meisten Patienten das sog. „Philadelphia-Chromosom“ [vgl. Abb.1]. Beim Menschen befinden sich in den Zellen normalerweise 23 Chromosomenpaare, die von 1-22 durchnummeriert sind. Beim 23. Chromosomenpaar handelt es sich um die Geschlechtschromosomen X und Y.

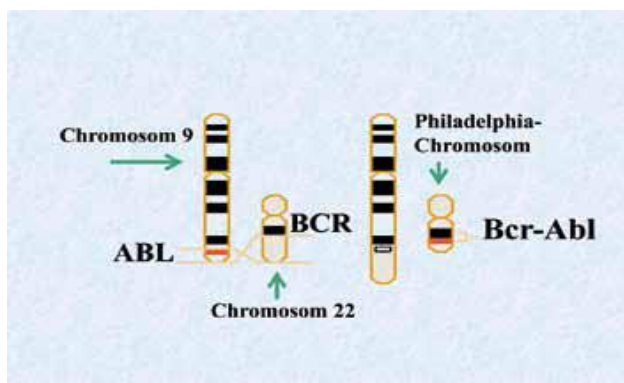


Abb. 1: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms (Abbildung modifiziert nach Juni Melo)

In den Leukämiezellen (und nur dort) befindet sich der untere Teil von Chromosom 9 (mit dem ABL-Gen) auf Chromosom 22 (mit dem BCR-Gen). Dieses ist dadurch etwas kürzer als normal und wird als „Philadelphia-Chromosom“ bezeichnet. An der Verbindungsstelle befindet sich das neu zusammengefügte Gen BCR-ABL, das den genetischen Code für das

BCR-ABL-Protein enthält. Dieses Protein, ein Enzym aus der Gruppe der Tyrosinkinase, führt zur unkontrollierten Vermehrung der Leukämie-Zellen.

Verbesserung der Prognose durch Imatinib

Der erste Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib, der in 2001 zugelassen wurde [vgl. Tab.1], hat die Prognose von CML-Patienten enorm verbessert. In der IRIS-Studie, die zur Zulassung von Imatinib führte, lebten nach acht Jahren Imatinib-Behandlung noch 88% der Patienten, während 12% der Patienten verstorben waren. Wenn man sich dabei vor Augen hält, dass es in der Studie auch CML-unabhängige Todesursachen gab, lässt sich ableiten, dass nur ein sehr kleiner Anteil der Patienten pro Jahr an den unmittelbaren Folgen der CML verstorben ist (ca. 0,5%).

Wirkstoff	Handelsname	Erstzulassung
Imatinib	Glivec®	Nov. 2001
Dasatinib	Sprycel®	Nov. 2006
Nilotinib	Tasigna®	Nov. 2007
Bosutinib	Bosulif®	März 2013
Ponatinib	Iclusig®	Juli 2013

Tab.1 In der EU zugelassene Tyrosinkinase-Hemmer (= Tyrosinkinase-Inhibitoren; kurz TKIs) zur Behandlung der Chronischen Myeloischen Leukämie. Die Anwendungsgebiete gemäß Zulassung weichen jeweils im Detail voneinander ab. Bosutinib und Ponatinib sind z.B. derzeit nicht zur Erstlinientherapie zugelassen.

In Deutschland wird bei ca. 1.200 Patienten pro Jahr eine CML neu diagnostiziert. Diese Patienten haben – in der Zeit als es noch kein Imatinib gab – mit Interferon alpha und der allogenen Stammzelltransplantation im Mittel sechs Jahre gelebt. Einige Patienten hatten eine sehr gute Prognose und haben – auch bis heute – nie Imatinib bekommen. Andere Patienten sind relativ schnell in die Blastenkrise übergegangen und verstorben. Die heutige, extrem gute Überlebenschancen bei CML führt dazu, dass es immer mehr CML-Patienten gibt. Im Jahr 2050 wird ca. jeder 2.000. Bürger eine CML haben oder gehabt haben.

Die CML hat bisher immer eine Art „Exotendasein“ als seltene Krankheit geführt. Dies ändert sich gerade. Ein Nebeneffekt ist, dass die CML für die Entwicklung neuer Medikamente interessanter wird.

Ein langfristiges Ziel der CML-Forschung ist, dass im Jahr 2050 nicht mehr alle CML-Patienten einen Tyrosinkinase-Hemmer nehmen müssen, sondern das Medikament wieder absetzen können. Für den einzelnen Patienten ist dies aus Gründen der Verträglichkeit wichtig. Alle Tyrosinkinase-Hemmer, die heute zur Behandlung der CML zur Verfügung stehen, haben Nebenwirkungen. Vor allem, wenn man sie über mehrere Jahre einnimmt, kann es sein, dass die Nebenwirkungen nicht mehr gut toleriert werden. Aber auch aus ökonomischer Sicht ist es günstig, wenn die Therapie wieder beendet werden kann.

Diagnostik

Für die Chromosomen-Untersuchung aus dem Knochenmark werden Zellen kultiviert. In den kultivierten Zellen lässt sich ggf. das Philadelphia-Chromosom nachweisen.

Die Knochenmarkpunktion ist stets notwendig bei Diagnosestellung

- um zu prüfen, wie hoch der Anteil unreifer Zellen (Blasten) im Knochenmark ist
- um die chronische Phase zu sichern
- um molekulargenetische Veränderungen nachzuweisen
- um die Prognose zu bestimmen

Man muss heute aber eine Knochenmarkpunktion nicht mehr während der gesamten Therapiedauer regelmäßig durchführen, sondern nur noch bis zum Erreichen einer sog. zytogenetischen Remission [vgl. Tab.5]. D.h., wenn in den kultivierten Knochenmarkzellen das Philadelphia-Chromosom nicht mehr nachweisbar ist und sich der Knochenmarkbefund normalisiert hat, braucht man zur Verlaufskontrolle keine weitere Knochenmarkpunktion mehr. Dann können die Kontrollen mittels PCR-Untersuchung aus dem Blut durchgeführt werden (siehe Abschnitte „PCR-Untersuchung“ und „Verlaufskontrolle“). Manchmal liegen zusätzliche Chromosomenveränderungen in den Leukämiezellen vor, wobei folgende mit einer Verschlechterung der Prognose verbunden sind:

- zusätzliches Chromosom 8
- doppeltes Philadelphia-Chromosom
- Veränderungen am Chromosom 17

Es ist wichtig, einen solchen Befund zum Zeitpunkt der Diagnose zu erheben, da die genannten Veränderungen Einfluss auf die Therapieentscheidung haben können. Liegt eine ungünstige Chromosomenveränderung vor, ist ggf. eine allogene Stammzelltransplantation in Erwägung zu ziehen. Die allogene

Allogene Stammzelltransplantation: Stammzelltransplantation von einem verwandten oder unverwandten Spender
Basophile: Basophile Granulozyten; bestimmte weiße Blutkörperchen, die u.a. eine Rolle bei allergischen Reaktionen und der Abwehr von Parasiten spielen
Blasten: Unreife Zellen im Knochenmark (und im peripheren Blut bei Leukämien)
Differentialblutbild: Prozentuale Aufschlüsselung der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) in die verschiedenen Unterarten (Hauptgruppen: Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten).
Eosinophile: Eosinophile Granulozyten; bestimmte weiße Blutkörperchen, die vor allem bei Überempfindlichkeitsreaktionen eine Rolle spielen

Granulozyten: siehe Differentialblutbild
Lymphozyten: Unterart der weißen Blutkörperchen. Lymphozyten umfassen B-Zellen, T-Zellen und natürliche Killerzellen (NK-Zellen)
PCR-Untersuchung: Hochempfindliche Untersuchungsmethode zum Nachweis von Veränderungen in der Erbsubstanz DNA [PCR = polymerase chain reaction (engl.) = Polymerase-Ketten Reaktion]
Pegyliertes Interferon: Bei pegyliertem Interferon wird der Wirkstoff verzögert freigesetzt. Die Serumspiegel sind dadurch gleichmäßiger, sodass eine Injektion nur noch einmal pro Woche nötig ist.
T-Zellen: siehe Lymphozyten

Tab.2 Erläuterung von Fachausdrücken in diesem Artikel

Stammzelltransplantation hat in den vergangenen Jahren bei der CML zwar an Bedeutung verloren, aber in bestimmten Situationen ist sie immer noch notwendig (siehe Abschnitt „Allogene Stammzelltransplantation“).

Prognose-Scores bei CML

Prognose-Scores dienen dazu, anhand bestimmter Kenngrößen (Parameter) die Prognose verschiedener Untergruppen von Patienten näher zu bestimmen [vgl. Tab.3]. Früher spielte das Alter für die Prognose bei CML eine große Rolle. Ältere Patienten konnten z.B. nicht so gut mit Interferon alpha behandelt werden. Bei einer Therapie mit einem Tyrosinkinase-Hemmer spielt das Alter keine Rolle mehr. Begleiterkrankungen sind jedoch weiterhin ein wichtiger Faktor für die Auswahl des genauen Medikaments.

Sokal 1984	Euro 1998	EUTOS 2011
Alter	Alter	
Milzgröße	Milzgröße	Milzgröße
Blasten	Blasten	
Blutplättchen	Blutplättchen	
	Eosinophile	
	Basophile	Basophile

Tab.3 Prognose-Scores bei CML und dafür verwendete Parameter (Kenngrößen)

Für eine Prognosebestimmung nach dem heute aktuellen „EUTOS-Score“ sind nur noch die **Milzgröße** sowie die **Anzahl der Basophilen** im Blut bei Diagnosestellung nötig. Wenn sowohl die Milz mehr als 7 cm unter dem Rippenbogen tastbar ist als auch die Anzahl der Basophilen mehr als 4% im Differentialblutbild beträgt, ist die Prognose (geringfügig) schlechter.

PCR-Untersuchung

Mit der hochempfindlichen PCR-Untersuchung kann überprüft werden, in welchem Ausmaß die molekulargenetische Veränderung BCR-ABL noch nachweisbar ist. Diese Untersuchung ist für die Verlaufskontrolle unter der Therapie sehr wichtig.

Es hat sich vor einigen Jahren gezeigt, dass die PCR-Werte aus verschiedenen Laboren in Deutschland nicht vergleichbar waren. Die Patienten hatten unterschiedliche Werte, je nachdem, in welches Labor ihre Probe geschickt wurde. Die Verlaufskontrolle war dadurch erheblich erschwert. In den USA ist das heute immer noch so, in Europa zum Glück nicht mehr, denn es wurde eine Vereinheitlichung angestrebt. Die in den Laboren verwendeten Untersuchungsprotokolle wurden angepasst. Für gut etablierte Protokolle in den einzelnen Laboren wurden

Umrechnungsfaktoren, sogenannte „Conversion Factors“ berechnet, die alle sechs Monate kontrolliert werden. Das PCR-Ergebnis wird dann auf der sogenannten „International Scale“ [scale (engl.) = Skala] ausgedrückt. 100% ist der Startpunkt für alle Patienten, unabhängig davon, wie der echte Wert ist. 100% ist die „Basis“, die sogenannte „Baseline“, aus der IRIS-Studie. In dieser Studie wurde dieses Maß definiert.

„Baseline“	100%
1 log-Stufe	10%
2 log-Stufen	1%
3 log-Stufen	0,1%
4 log-Stufen	0,01%
4,5 log-Stufen	0,0032%

Tab.4 Zur Verlaufskontrolle wird bei der Behandlung der CML regelmäßig geprüft, wie stark die molekulargenetische Veränderung BCR-ABL zurückgedrängt werden konnte. In der Tabelle ist die Reduktion in log-Stufen dem jeweiligen prozentualen Wert gegenübergestellt

Wenn der Grenzwert $\leq 0,1\%$, bezogen auf den Startpunkt, erreicht ist, spricht man von einer **guten molekularen Remission** [vgl. Tab.5]. Damit kann man sehr zufrieden sein. Für das Absetzen der Therapie sind aber noch niedrigere Werte Voraussetzung, die über längere Zeit stabil nachweisbar waren: 0,01% oder weniger. Absetzen außerhalb kontrollierter Beobachtungen in standardisierten Laboren wird nicht empfohlen.

Mit den Umrechnungsfaktoren wurde in 58 europäischen Laboren eine einheitliche Darstellung erreicht.

Komplette hämatologische Remission: Leukozytenwerte im Normbereich, keine unreifen Zellen im Blutbild, Milzgröße normal
Komplette zytogenetische Remission: Kein Philadelphia-Chromosom in den kultivierten Knochenmarkszellen
Gute molekulare Remission: (engl. major molecular Remission, kurz MMR); PCR-Wert $\leq 0,1\%$ (Reduktion um 3 log-Stufen)
Tiefe molekulare Remission: PCR-Wert $\leq 0,01\%$ oder sogar $\leq 0,0032\%$ [Reduktion um 4 log-Stufen (MR ⁴) bzw. 4,5 log-Stufen (MR ^{4,5}); MR = Molekulare Remission]

Tab. 5 Therapieziele bei der CML

Verlaufskontrolle

Es ist wichtig, regelmäßig die PCR-Werte zu bestimmen, um zu wissen, ob man die Therapie anpassen, d.h. zum Beispiel intensiver behandeln, muss. Unter der Therapie sollte in der Regel alle drei bis vier Monate der PCR-Wert kontrolliert werden, um einen Rückfall nicht zu übersehen. Für den Fall, dass der Tyrosinkinase-Hemmer abgesetzt werden kann (siehe Abschnitt „Absetzen der Medikamente“) sollte der PCR-Wert nach dem Absetzen alle sechs Wochen kontrolliert werden.

Als optimales Ansprechen wird inzwischen angesehen, wenn nach **sechs Monaten** ein PCR-Wert von 1% erreicht ist.

Patienten, deren Werte bei $>1\%$ **nach einem Jahr** liegen, haben eine schlechtere Prognose als Patienten, deren Werte **nach einem Jahr** zwischen 0,1% und 1% oder sogar $\leq 0,1\%$ liegen.

Für die Prognose nach einem Jahr ist es in dem Zusammenhang unerheblich, ob ein Wert von *unter* 0,1% erreicht ist. Auch Werte von 0,3% oder 0,4% sind prognostisch gut, allerdings hängt das spätere Erreichen einer **tiefen molekularen Remission** davon ab, wie schnell der Wert am Anfang abnimmt. Wenn der Wert am Anfang schnell abnimmt, ist die Chance, später eine **tiefe molekulare Remission** zu erreichen und absetzen zu können, am höchsten. Für die Wahrscheinlichkeit, dieses Ziel zu erreichen, macht es in der Tat einen sehr großen Unterschied, ob man den Grenzwert $\leq 0,1\%$ erreicht oder nicht.

Inzwischen kann man sogar schon **nach drei Monaten** abschätzen, wie die Prognose ist. Bei der ersten PCR-Untersuchung nach drei Monaten sollte ein Wert von 10% erreicht sein. Wenn dieser Grenzwert erreicht ist, darf man zufrieden mit dem Therapieansprechen sein. Wenn der Wert nach drei Monaten über 10% liegt, besteht ein besonderes Risiko. Man spricht in diesem Fall von einem Versagen der **frühen molekularen Remission** [EMR failure; EMR = early molecular remission; failure (engl.) = Versagen]. Es kann sein, dass man mit einer anderen Therapie zu diesem frühen Zeitpunkt eine Besserung erreichen könnte, aber es gibt zu dieser Frage noch keine Daten aus klinischen Studien. Man wartet daher zunächst weitere drei Monate ab. Ein Wert von $>10\%$ nach drei Monaten ist also ein Warnsignal, bei dem besonders gründlich überlegt werden muss, wie es weitergeht. Die Therapie sollte auf der anderen Seite nicht zu früh umgestellt werden.

Im Falle einer Resistenz muss man den Ursachen auf den Grund gehen (siehe Abschnitte „Resistenzen“ und „Mutationen“).

Nilotinib und Dasatinib in der Erstlinientherapie

Es ist wichtig, ein Fortschreiten der CML schon relativ früh im Verlauf der Erkrankung, d.h. wenn noch viele Leukämiezellen im Körper sind, zu verhindern, denn die Chancen einer medikamentösen Therapie sind in den fortgeschrittenen Phasen der CML deutlich schlechter. Daten aus der bereits erwähnten IRIS-Studie zeigen, dass das Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise in den ersten drei Jahren am größten ist. Die molekulare Remission sollte daher so rasch wie möglich erreicht und kontinuierlich gehalten werden.

Man hat vor einigen Jahren untersucht, ob Nilotinib und Dasatinib anstelle von Imatinib in der Erstlinientherapie infrage kommen, und inzwischen sind auch diese beiden Medikamente, zusätzlich zu Imatinib, für die Erstlinientherapie zugelassen. Unter Nilotinib hatten deutlich weniger Patienten ein Fortschreiten in die Akzeleration und Blastenkrise als unter Imatinib. Eine **gute molekulare Remission** (MMR) wurde unter Nilotinib nach 12 und auch nach 24 Monaten im Vergleich zu Imatinib deutlich häufiger erreicht. Eine **tiefe molekulare Remission** (MR^{4,5}) erreichten nach vier Jahren 40% der Patienten unter Nilotinib (2 x 300mg täglich) im Vergleich zu 23% der Patienten unter Imatinib. Vergleichbare Daten gibt es für Dasatinib.

Auch für Nilotinib und Dasatinib gilt, dass das Ziel, nach drei Monaten einen PCR-Wert von $\leq 10\%$ zu erreichen, wichtig ist. Im Vergleich zu Imatinib erreichen viel mehr Patienten unter Nilotinib und Dasatinib die 10%-Marke nach drei Monaten. Die molekulare Remission tritt unter Nilotinib und Dasatinib also schneller ein, allerdings sind, anders als für Imatinib, noch keine Langzeittherapieergebnisse über mehr als vier Jahre verfügbar.

Nebenwirkungen

Die subjektive Verträglichkeit von Nilotinib ist im Vergleich zu Imatinib meistens besser. Die Patienten leiden weniger unter Schwellungen, vor allen Dingen im Bereich der Augen, und haben seltener Muskelkrämpfe. Es wurde allerdings festgestellt, dass es unter einer Behandlung mit Nilotinib häufiger zu einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) oder einer ischämischen Herzkrankheit (IHK) kommt als unter einer Behandlung mit Imatinib. D.h. unter Nilotinib kommt es mit einer Häufigkeit im einstelligen Prozentbereich zu einer Verschlechterung der Durchblutung in den Beinen (pAVK) bzw. im Herzen (IHK). Warum dies so ist und welche Patienten besonders zu dieser Nebenwirkung neigen, weiß man zurzeit noch nicht. Diesen Fragen wird derzeit nachgegangen.

Die verschiedenen Tyrosinkinase-Hemmer [vgl. Tab.1] haben verschiedene Nebenwirkungen. Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib haben, wie auch Nilotinib, im Vergleich zu Imatinib ein jeweils etwas anderes Nebenwirkungsspektrum. Das Risiko für bestimmte Nebenwirkungen ist in der Regel nicht hoch, aber man muss das jeweilige Nebenwirkungsprofil kennen und ggf. rechtzeitig handeln.

Kriterien für die Auswahl des Erstlinien-Medikaments

Es gibt zusammenfassend verschiedene Kriterien, die bei der Entscheidung für eines der drei Medikamente, die für die Erstlinientherapie zugelassen sind, eine Rolle spielen:

- Geschwindigkeit, mit der eine Remission erreicht wird
- Ausmaß der Reduktion früher Blastenkrisen
- Nebenwirkungsprofil
- Tiefe der molekularen Remission

Die Tiefe der molekularen Remission ist deshalb von besonderer Bedeutung, weil nur bei Erreichen einer **tiefen molekularen Remission** die grundsätzliche Möglichkeit des Absetzens besteht.

Resistenzen

Es ist essentiell, dass Patienten den verschriebenen Tyrosinkinase-Hemmer wie vorgesehen einnehmen. Wenn er nicht regelmäßig genommen wird, kann er nicht optimal wirken, da der Spiegel im Blut und in der Zelle nicht ausreichend ist. Ein weiterer Faktor ist, dass das Medikament ausreichend aufgenommen werden muss. Wenn man andere Medikamente einnimmt, kann es sein, dass die Aufnahme in die Darm- oder die Leukämiezellen behindert wird. Es gibt eine ganze Reihe von Medikamenten, die Wechselwirkungen mit Tyrosinkinase-Hemmern haben. Daher muss bei jedem neuen Medikament, das zur Behandlung

einer weiteren Erkrankung eingenommen wird, die Frage gestellt werden, ob es sich mit dem Tyrosinkinase-Hemmer verträgt.

Die meisten Medikamente werden in der Leber abgebaut, und es gibt verschiedene Stoffe, die den Abbau beeinflussen. In Grapefruitsaft ist z.B. ein Stoff, der den Abbau in der Leber behindert. Dies führt dazu, dass der Spiegel des Medikaments im Körper **steigt** und ggf. vermehrt Nebenwirkungen auftreten. Wenn aber der Spiegel des Medikaments **zu niedrig** ist, kann es sein, dass spontan Mutationen entstehen und sich die Leukämiezellen weiter vermehren. Deshalb muss man dafür sorgen, dass der Spiegel in der Zelle stabil auf einem gewissen Niveau bleibt.

Mutationen

Damit keine Resistenz entsteht, ist es also sehr wichtig, das CML-Medikament regelmäßig einzunehmen und zusätzliche Medikamente, die die **Aufnahme behindern** oder den **Abbau in der Leber beschleunigen**, zu meiden. Es treten aber leider trotzdem gelegentlich Mutationen auf, die zu einer Resistenz führen können.

Je nach vorliegender Mutation und je nach Nebenwirkungsprofil kommt einer der anderen Tyrosinkinase-Hemmer infrage, die bei Resistenz bzw. Unverträglichkeit eingesetzt werden können. Die Entscheidung, welches der Medikamente im konkreten Fall infrage kommt, ist auch davon abhängig, welche genaue Mutation vorliegt. Es gibt bestimmte Mutationen, bei denen z.B. Nilotinib nicht wirkt, dafür aber Dasatinib – und umgekehrt. Nilotinib wird in der Zweitlinientherapie in höherer Dosis verabreicht, d.h. nicht 2 x 300mg täglich (wie in der Erstlinientherapie), sondern 2 x 400mg täglich.

Ponatinib wirkt bei einer ganz bestimmten Mutation (T315I), bei der weder Imatinib, Nilotinib, Dasatinib noch Bosutinib wirken. In einer Studie hatten von 64 CML-Patienten mit T315I-Mutation 45 Patienten eine zytogenetische Remission (70%). Das Medikament bereichert also das Spektrum der Therapieoptionen. Allerdings hat sich gezeigt, dass das Risiko für arterielle Thrombosen unter Ponatinib deutlich erhöht ist.

Einige Patienten mit T315I-Mutation sprechen auch auf Interferon alpha gut an. Gerade bei Vorliegen dieser Mutation sollte jedoch die Option einer allogenen Stammzelltransplantation frühzeitig in Erwägung gezogen werden.

Allogene Stammzelltransplantation

1999 kam Imatinib in Studien nach Deutschland, 2001 wurde es zugelassen. Schon im Jahr 2000 wurden in Europa im Vergleich zu 1998 und 1999 deutlich weniger allogene Stammzelltransplantationen bei CML-Patienten durchgeführt. Heute machen allogene Stammzelltransplantationen bei CML-Patienten nur noch etwa 3% aus. Davon wiederum entfallen die meisten Transplantationen auf CML-Patienten in **akzelerierter Phase** bzw. **Blastenkrise**. Dies ist ein problematischer Anteil, denn die allogene Stammzelltransplantation ist in **chronischer Phase** mit einer viel besseren Prognose verbunden. Deshalb sollten Patienten mit hohem Risiko *in chro-*

nischer Phase transplantiert werden. Auch für die Blastenkrise gibt es therapeutische Optionen, aber die Prognose ist dann leider generell schlechter.

Es gibt durchaus Patienten, bei denen zu überlegen ist, die vorhandenen Tyrosinkinase-Hemmer „durchzuprobieren“. Es gilt aber, rechtzeitig zu erkennen, wenn die medikamentöse Therapie nicht ausreicht. Welche CML-Patienten einer allogenen Stammzelltransplantation bedürfen, wird systematisch untersucht.

Die Expertise an den CML-Zentren in Deutschland kann in schwierigen Fällen zu Rate gezogen werden [CML-Studienzentrale Mannheim, Tel.: 0621-383-6952, E-Mail cml.studie@urz.uni-heidelberg.de; Konsultationszentrum CML Jena, Tel.: 03641-932-4201, E-Mail cml@med.uni-jena.de].

Absetzen der Medikamente

Studien, in denen das Absetzen des Tyrosinkinase-Hemmers untersucht wird, sind zurzeit von besonderem Interesse. In der französischen STIM-Studie – „STIM“ steht für **Stop Imatinib** – haben 100 Patienten, die in der PCR-Untersuchung „negativ“ waren – heute würde man eher von **tiefer molekularer Remission** sprechen – Imatinib abgesetzt. Die Ergebnisse wurden 2010 erstmalig veröffentlicht, das heißt, die Studie hat in den Jahren 2007/2008 Patienten eingeschlossen. Damals war die PCR-Untersuchung noch nicht standardisiert. Es ist also nicht ganz klar, wie tief die molekulare Remission bei den Patienten tatsächlich war. Nach dem Absetzen hatten 60% der Patienten einen molekularen Rückfall, das heißt, sie sind wieder PCR-„positiv“ geworden, und zwar in den meisten Fällen innerhalb von sechs Monaten. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist, dass diese Patienten alle wieder auf Imatinib angesprochen haben. Die anderen Patienten (40%) sind weiterhin PCR-„negativ“. Das heißt, man kann mit Imatinib allein eine Stabilität der molekularen Remission erreichen, die anhält, wenn man Imatinib absetzt. Offen ist, welche genaue Subgruppe von Patienten nach dem Absetzen von Imatinib dauerhaft in molekularer Remission bleibt und wie tief die molekulare Remission sein muss, bevor man es wagen kann, abzusetzen. Man kann durchaus Unterschiede je nach vorbestehenden Risikofaktoren erkennen. Niedrigrisiko-Patienten [nach Sokal, vgl. Tab.3] haben die geringste Gefahr, einen Rückfall zu erleiden. Zudem ist die molekulare Remission nach Absetzen von Imatinib umso stabiler, je länger vorher mit Imatinib therapiert wurde.

Bei der Planung von Absetz-Studien müssen also verschiedene Punkte beachtet werden:

- die Art der Therapie (genauer Tyrosinkinase-Hemmer, ggf. Verwendung von Interferon alpha)
- die Zeitspanne bis zum Erreichen der tiefen molekularen Remission
- die Dauer der tiefen molekularen Remission bevor abgesetzt wird
- die Dauer der bisherigen Therapie insgesamt bevor abgesetzt wird

Eines der derzeit aktuellen, großen Absetzprojekte ist das sogenannte „EuroSKI-Register“. Dies ist ein Projekt, das im Rahmen des europäischen Leukämienetzes in vielen Ländern Europas läuft.

Aufbereitung des Vortrags „Chronische Myeloische Leukämie“ - DLH-Kongress, 8./9.6. 2013 (DLH-INFO 52 III/2013)

Interferon alpha

Interferon alpha kommt als *Erhaltungstherapie* in der Absetzphase infrage, weil es einen ganz anderen Wirkmechanismus hat. Interferon alpha ist in niedriger Dosis gut verträglich und wirkt auf das Immunsystem, indem es T-Zellen stimuliert, die sich wiederum gegen BCR-ABL richten. In einer kleinen deutschen Studie wurden 20 CML-Patienten beobachtet, bei denen nach einer Kombinationstherapie von Imatinib mit pegyliertem Interferon alpha das Imatinib bei Vorliegen einer guten molekularen Remission abgesetzt wurde. Die Rückfallquote (definiert als Verlust der molekularen Remission) lag bei lediglich 25%. Mit Interferon alpha kann man also eine höhere Stabilität der molekularen Remission erreichen.

CML-Studie V (TIGER-Studie)

In der CML-Studie V (TIGER-Studie) für neue diagnostizierte CML-Patienten wird zurzeit systematisch das Konzept einer Interferon-Erhaltungstherapie in der Absetzphase untersucht [vgl. Abb.2].

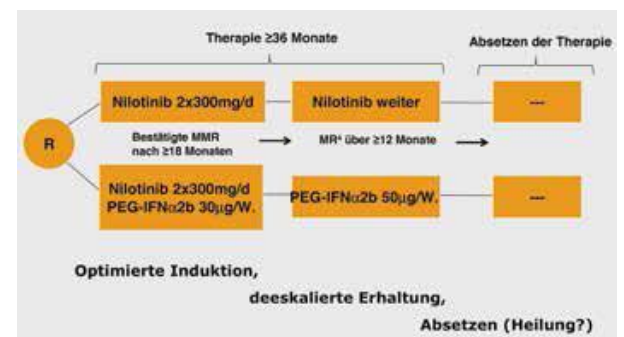


Abb.2 Ablaufschema der CML-Studie V (TIGER-Studie; „TIGER“ steht für **TKI** + **I**nterferon **t**rial **i**nitiated by **GER**man **S**tudy **G**roup)

Zu den Einschlusskriterien gehört, dass die Patienten ihre Diagnose vor nicht mehr als 6 Monaten bekommen haben und maximal zwölf Wochen mit Imatinib vortherapiert worden sind. Dann wird randomisiert, d.h. zufallsmäßig entschieden, ob der Patient Nilotinib oder Nilotinib in Kombination mit Interferon alpha bekommt (niedrig dosiert, in pegylierter Form, 1x pro Woche). Nach mindestens zwei Jahren Therapie wird bei Erreichen einer guten molekularen Remission im Kombinationsarm Nilotinib abgesetzt und nur noch Interferon alpha weitergegeben, während im Standardarm weiterhin Nilotinib verabreicht wird. Es soll geprüft werden, ob die Remission mit oder ohne Interferon alpha schneller eintritt und welche Therapievariante zu einer höheren Stabilität der molekularen Remission führt. Nach drei Jahren wird die Therapie komplett abgesetzt, sofern eine Reduktion um 4 log-Stufen erreicht ist. 105 Patienten sind bereits in die Studie eingeschlossen worden, 650 sollen es insgesamt werden. Neben ca. 100 Zentren in Deutschland (Unikliniken, große Krankenhäuser und niedergelassene Hämatologen/Onkologen) sind auch Zentren in der Schweiz und der Tschechischen Republik beteiligt.

Des Weiteren wird die Lebensqualität in der CML-Studie V (TIGER-Studie) mittels Fragebögen untersucht. Es soll geprüft werden, wie Interferon alpha vertragen wird und ob es den Patienten nach Absetzen der Therapie besser geht als mit der Therapie.

Offene Fragen

- Die **Erstlinientherapie** muss weiter optimiert werden. Dazu dient u.a. die CML-Studie V (TIGER-Studie).
- Es muss geklärt werden, wie man bei **unzureichendem frühem Ansprechen** vorgeht (d.h. PCR-Wert >10% nach 3 Monaten). Für diese Patienten werden Studien konzipiert.
- Es wird systematisch untersucht, welche CML-Patienten einer **allogenen Stammzelltransplantation** bedürfen.
- Es wird weiter untersucht, wann und bei welchen Patienten man die **Therapie gefahrlos absetzen** kann.

Aussicht auf Heilung?

Kann man bei einer länger andauernden tiefen molekularen Remission schon von Heilung sprechen? Oder handelt es sich „nur“ um eine therapiefreie Remission?

Mit dem Wort Heilung muss man derzeit noch vorsichtig umgehen, weil beobachtet werden muss, ob die tiefe molekulare Remission bei denjenigen Patienten, die abgesetzt haben, wirklich dauerhaft bestehen bleibt.