

Aktuelle Therapiekonzepte für die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) des Erwachsenen

Autorin: Dr. med. Nicola Göbkuet, Koordinatorin der „German Multicenter ALL Study Group“, kurz: GMALL, Medizinische Klinik II, Klinikum der J.W. Goethe Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt a.M., Telefon: 069-6301-6365, Fax: 069-6301-7463, E-Mail: gmall@em.uni-frankfurt.de, Homepage: www.kompetenznetz-leukaemie.de

Die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) ist eine bösartige Erkrankung von lymphatischen Zellen. Lymphatische Zellen werden im Knochenmark oder der Thymusdrüse gebildet und vermehren sich bei einer bösartigen Veränderung unkontrolliert. Betroffen ist meist das Knochenmark, in dem die normale Blutbildung durch die Leukämiezellen verdrängt wird. In der Folge tritt ein Mangel an normalen Blutzellen (rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen, Blutplättchen) auf, was zu Anämie, Infektionsneigung oder Blutungsneigung führen kann. Auch alle anderen Organe können bei ALL befallen sein.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten konnte eine deutliche Verbesserung der Heilungschancen bei der ALL erreicht werden. Eine verbesserte und intensivere Chemotherapie, die Anwendung der Stammzelltransplantation bei einem Teil der Patienten, eine Optimierung der Begleittherapie sowie in den letzten Jahren der Einsatz zielgerichteter neuer Medikamente hatten einen wesentlichen Anteil daran. Es hat sich auch gezeigt, dass die ALL keine einheitliche Erkrankung ist, sondern aus Untergruppen besteht, die sich im Hinblick auf den Erkrankungsverlauf, die Heilungschancen und die optimale Therapie unterscheiden. Die Untergruppen werden durch eine hochwertige Spezialdiagnostik definiert, die bei allen ALL-Patienten durchgeführt werden sollte und vor allem im Rahmen von Studien oder Registern angeboten wird. Wichtig ist für die Therapieentscheidung insbesondere der Subtyp der ALL, d.h. B-Vorläufer, T-ALL oder reife B-ALL mit entsprechenden weiteren Untergruppen, das Oberflächenmerkmal „CD20“, der Nachweis von bestimmten Genveränderungen (bcr-abl, ALL1-AF4) sowie der Verlauf der minimalen Resterkrankung.

In Deutschland wird die Mehrzahl der erwachsenen ALL-Patienten in klinischen Studien behandelt, die von der deutschen multizentrischen Studiengruppe für die ALL des Erwachsenen (GMALL) durchgeführt werden. In ganz Deutschland nehmen mehr als 140 Kliniken an diesen Studien teil. Die in den Studien angebotenen Therapien umfassen von der Behandlung bei der Erstdiagnose bis zur Therapie von Rückfällen alle Erkrankungsphasen. Sie beinhalten zahlreiche innovative Ansätze in der Therapie einschließlich neuer Medikamente, die sich in der Entwicklung befinden. Ein besonders wichtiges Prinzip ist dabei

neben der an Risikofaktoren orientierten Intensivierung der Therapie der Einsatz zielgerichteter Therapieelemente, die möglichst ohne die üblichen mit der Chemotherapie verbundenen Nebenwirkungen Leukämiezellen gezielt bekämpfen. Letztlich führt dies zu einer zunehmenden Individualisierung der Therapie. Die Behandlung im Rahmen einer solchen Studie hat einige Vorteile, z.B. dass die Therapie nach wissenschaftlichen Prinzipien festgelegt ist, der Patient darüber umfassend aufgeklärt wird, die Therapie in enger Zusammenarbeit mit der Studienzentrale durchgeführt wird und die Daten und Ergebnisse der Therapie erfasst und ausgewertet werden.

Grundlage der Therapie bei der ALL des Erwachsenen ist eine intensive Chemotherapie. Die Behandlung orientiert sich deshalb unter anderem am Alter des Patienten, da bei jüngeren Patienten intensivere Therapien durchgeführt werden können. Patienten im Alter unter 18 Jahren werden im Allgemeinen in einer hämatologisch-onkologischen Kinderklinik behandelt. Patienten im Alter über 55-65 Jahren werden meist mit weniger intensiven, altersadaptierten Therapieprotokollen behandelt, wobei die Entscheidung, ob ein Patient nach Studien für jüngere oder ältere Patienten behandelt werden kann, letztlich unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der Begleiterkrankungen gefällt wird. Ab einem Alter von 75 Jahren muss ebenfalls auf der Grundlage dieser Kriterien entschieden werden, ob eine intensive Chemotherapie überhaupt noch durchführbar ist.

Um in Deutschland flächendeckend einheitliche, qualitätskontrollierte Therapien für die ALL des Erwachsenen anbieten zu können, hat die GMALL-Studiengruppe ein Register aufgebaut. ALL-Patienten werden darüber aufgeklärt und wenn sie ihr Einverständnis geben, werden Daten zu ihrer Leukämie, zu Therapie und Verlauf im Register dokumentiert und in Auswertungen mit einbezogen. Weiterhin stellt die GMALL-Studiengruppe für verschiedene Konstellationen der ALL-Therapie Therapieempfehlungen zur Verfügung, die in teilnehmenden Kliniken des Registers genutzt werden können. Ziel ist es, eine möglichst umfassende und realistische Einschätzung der Durchführung und der Ergebnisse der ALL-Therapie in Deutschland zu gewinnen. Ob Ihre Klinik an dem GMALL-Register mitarbeitet, können Sie auf der Webseite des Kompetenznetzes überprüfen.

Die Behandlung der ALL bei Erstdiagnose erfolgt bei jüngeren Patienten derzeit gemäß einer GMALL-Therapieempfehlung für jüngere Patienten (18-55 Jahre). Hierbei werden gleich mehrere neuartige Therapieansätze verfolgt, die sich im Kontext einer vorangegangenen Studie der GMALL bewährt haben. Die Chemotherapie setzt sich aus wechselnden Chemotherapieelementen zusammen, wobei sich die Intensität an dem Rückfallrisiko orientiert. Bei Patienten mit hohem Rückfallrisiko ist bereits nach drei Chemotherapieblöcken eine Stammzelltransplantation vorgesehen. Dabei werden sowohl Verwandte als auch Freiwillige aus nationalen und internationalen Registern als Spender herangezogen. Demgegenüber ist bei Patienten mit geringerem Rückfallrisiko keine Stammzelltransplantation vorgesehen. Mit modernen Labormethoden soll bei diesen Patienten die sogenannte **minimale Resterkrankung** (MRD) gemessen werden. Es handelt sich dabei um einen geringen Anteil von Leukämiezellen, die trotz Chemotherapie noch im Körper vorhanden sind und die bei der üblichen mikroskopischen Untersuchung des Knochenmarks nicht erkannt werden. Von diesen Zellen kann ein Rückfall der Erkrankung ausgehen. Mit der MRD-Bestimmung gelingt es, einen sehr geringen Anteil von Leukämiezellen nachzuweisen (eine einzige Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen des Knochenmarks). Um diese Methode einsetzen zu können, muss leukämiebefallenes Knochenmark aus der Zeit der Diagnosestellung eingeschickt werden. Patienten, bei denen über einen längeren Zeitraum noch MRD nachgewiesen werden kann, haben ein erhöhtes Rückfallrisiko und sollen deshalb eine Stammzelltransplantation erhalten. Patienten mit günstigem MRD-Verlauf werden mit der intensiven Standard-Chemotherapie weiterbehandelt. Im Anschluss wird bis zu einer Gesamttherapiedauer von 2,5 Jahren eine milde, ambulante Erhaltungstherapie durchgeführt. Bei allen Patienten wird auch nach Therapieende noch der Verlauf der MRD durch regelmäßige Knochenmarkpunktionen untersucht, um einen eventuell aufkommenden Rückfall frühzeitig zu entdecken.

Ein Teil der Patienten, deren Leukämiezellen ein besonderes Merkmal auf ihrer Oberfläche tragen (CD20), erhält zusätzlich zu der Chemotherapie eine Antikörperbehandlung. Der CD20-Antikörper **Rituximab** [Handelsname: MabThera[®]] wird bereits in der Therapie von Lymphomen erfolgreich eingesetzt. Er sorgt für eine gezielte Abtötung der CD20-positiven Zellen und wird in Kombination mit der Chemotherapie verwendet.

Die **Stammzelltransplantation** stellt die derzeit intensivste Therapieform für die ALL dar. Standard ist die Kombination von sehr intensiver Chemotherapie und einer Ganzkörperbestrahlung (sog. Konditionierung), durch die das Knochenmark des Patienten und damit die Leukämiezellen möglichst vollständig beseitigt werden sollen. Damit die normale Blutbildung wieder einsetzen kann, erhält der Patient dann eine Transfusion mit blutbildenden Stammzellen eines Spenders. Diese Zellen siedeln sich im Knochenmark an und beginnen mit der Blutbildung. Um Abwehrreaktionen des Empfängers zu verhindern, ist eine Unterdrückung des Immunsystems – zumindest über eine gewisse Zeit – erforderlich. Auch nach der Stamm-

zelltransplantation ist es sinnvoll, MRD zu messen, um frühzeitig einen eventuell beginnenden Rückfall zu entdecken. Für die Konditionierung vor Stammzelltransplantation ist im Rahmen der GMALL-Therapieempfehlungen eine ganz bestimmte Therapiekombination vorgesehen.

Neben Rituximab war die Entwicklung des Medikaments **Imatinib** [Handelsname Glivec[®]] eine der wichtigsten Neuerungen in der Therapie der ALL. Imatinib ist ein spezieller Hemmstoff, der gezielt gegen den Erkrankungsmechanismus einer Untergruppe der ALL wirkt. Es handelt sich um die sog. Philadelphia-Chromosom-positive ALL (Ph+ ALL), die durch eine bestimmte Chromosomen- bzw. Genveränderung gekennzeichnet ist. Bei Patienten mit Ph+ ALL wird Imatinib mit der Chemotherapie kombiniert. Jüngere Patienten erhalten derzeit Imatinib parallel zu der Chemotherapie bis zu einer Stammzelltransplantation. Auch im Anschluss an die Transplantation ist der Einsatz von Imatinib vorgesehen, wenn noch eine Resterkrankung (MRD) nachweisbar ist (**GMALL Imatinib post-SZT**).

Für ältere Patienten werden derzeit andere, schonendere Therapiekonzepte eingesetzt, da sich gezeigt hat, dass die Verträglichkeit der Chemotherapie mit zunehmendem Alter schlechter wird. Die älteren Patienten erhalten deswegen eine dosisreduzierte und verkürzte Chemotherapie. Auch bei älteren Patienten ist der Einsatz des Antikörpers Rituximab vorgesehen, sofern die Leukämiezellen CD20 aufweisen. Es soll auch erwogen werden, ob bei einem Teil der älteren Patienten eine dosisreduzierte Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann. Für Patienten im Alter über 70-75 Jahren oder ältere Patienten mit massiven Begleiterkrankungen hat die GMALL-Studiengruppe eine Therapieempfehlung herausgegeben, die auf einer sehr milden Chemotherapie beruht und das Ziel verfolgt, die Leukämie zu unterdrücken und die Behandlung mit möglichst wenig Krankenhausaufenthalt durchzuführen. Bei älteren Patienten mit Ph+ ALL hat sich gezeigt, dass die Behandlung mit Imatinib als Einzelsubstanz zu Beginn der Therapie zu gleichen Ergebnissen wie eine Chemotherapie führt. Nach der anfänglichen Therapie mit Imatinib erhalten dann alle Patienten eine Kombination von Imatinib und Chemotherapie.

Auch bei Patienten mit Ph+ ALL ist es äußerst wichtig, im Verlauf die MRD zu bestimmen. Außerdem werden Untersuchungen zum Nachweis von Mutationen durchgeführt, die zu einer Resistenz gegenüber dem Medikament Imatinib führen. Bei anhaltend hohem MRD-Niveau kann die Umstellung der Therapie erwogen werden. Dafür stehen spezifische Medikamente nach dem Muster von Imatinib zur Verfügung. **Dasatinib** [Handelsname: Sprycel[®]] und **Nilotinib** [Handelsname: Tasisign[®]] haben z.T. ein breiteres Wirkungsspektrum oder wirken auch bei Vorliegen von Mutationen. Aktuell wird in einigen Kliniken in Deutschland eine Studie mit Nilotinib für ältere Patienten mit Ph+ ALL durchgeführt (**GMALL-Nilotinib**). Um die noch immer zu hohe Rückfallrate zu senken, soll in dieser Studie von Anfang an Nilotinib in Verbindung mit einer milden Chemotherapie gegeben werden.

Wenn nach der anfänglich erfolgreichen Therapie ein Rückfall der ALL auftritt, stehen weitere erfolgversprechende Therapien zur Verfügung. Ziel ist es dann immer, eine komplette Remission zu erreichen, d.h. in der mikroskopischen Untersuchung können keine Leukämiezellen nachgewiesen werden. Im Anschluss wird eine Stammzelltransplantation angestrebt. Bei späten Rückfällen – nach Beendigung der Chemotherapie – ist es häufig am erfolgversprechendsten, die anfängliche Chemotherapie zu wiederholen. Für frühe Rückfälle werden meist intensive, kurze Chemotherapien empfohlen. Auch neue Medikamente, die nur in Studien zur Verfügung stehen, sollten erwogen werden. Die GMALL-Studiengruppe führt derzeit ein Projekt zur Optimierung der Rezidivtherapie durch. Im Rahmen des Projekts werden allen teilnehmenden Kliniken des GMALL-Registers individuelle Therapieempfehlungen für Patienten zur Verfügung gestellt. Das Projekt wird von der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung gefördert.

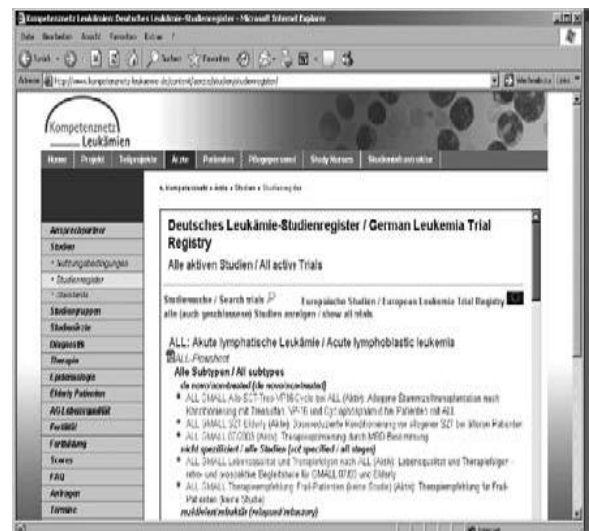
Bei Patienten mit Rückfall einer ALL vom T-Zell-Typ können die derzeit besten Ergebnisse mit dem Medikament **Nelarabin** [Handelsname: Atriance®] erzielt werden, das eine spezielle Wirkung auf lymphatische T-Zellen hat. Es handelt sich dabei um eine 5tägige Behandlung, die im Falle eines Ansprechens nach 21 Tagen wiederholt werden kann. Ziel der Nelarabin-Studie bei der T-ALL ist das Erreichen einer kompletten Krankheitsrückbildung und eine anschließende Stammzelltransplantation.

Immer häufiger gelingt es, durch regelmäßige Untersuchung der MRD einen beginnenden Rückfall schon frühzeitig zu erkennen. Man geht davon aus, dass die Erfolgsaussichten der Therapie günstiger sind, wenn der Rückfall noch nicht voll ausgeprägt ist. Die bereits erwähnte Substanz Nelarabin kann in dieser Situation eingesetzt werden.

Weitere erfolgversprechende Medikamente für die rezidierte ALL werden im Rahmen von Studien untersucht. Es handelt sich dabei um randomisierte Studien, bei denen Patienten nach dem Zufallsprinzip entweder einer Therapie mit dem neuen Medikament oder einer Standardtherapie zugeordnet werden. Das Medikament **Blinatumomab** ist ein sog. bispezifischer Antikörper gegen das Zellmerkmal CD19, das sich auf der Oberfläche von ALL-Zellen vom B-Zell-Typ findet. Der Antikörper aktiviert Abwehrzellen des Körpers (T-Zellen) und bringt sie mit den ALL-Zellen in Verbindung. Die T-Zellen töten dann die ALL-Zellen ab. Eine randomisierte Studie mit diesem Medikament läuft in Deutschland an mehreren Zentren (**Tower-Studie**). Eine weitere, nicht randomisierte Studie wird bei der Ph+ ALL durchgeführt (**Alcantara-Studie**). Ein weiteres neues Medikament ist der Antikörper **Inotuzumab**. Es handelt sich um einen sog. konjugierten Antikörper, der sich gegen das Oberflächenmerkmal CD22 richtet, das ebenfalls auf der Oberfläche von ALL-Zellen des B-Zell-Typs zu finden ist. Der Antikörper bringt zielgerichtet ein Zellgift mit den ALL-Zellen in Verbindung. Eine randomisierte Studie findet für bestimmte Formen von Rezidiven an mehreren Zentren in Deutschland statt (**Innovate-Studie**).

Die Behandlung möglichst vieler ALL-Patienten im Rahmen von Studien ist das wichtigste Ziel der GMALL-Studiengruppe und ist auch im Sinne der Patienten. Vor dem Einschluss in Studien müssen allerdings bestimmte Kriterien erfüllt sein, z.B. im Hinblick auf Vor- oder Begleiterkrankungen, Organfunktionen etc. Um auch bei Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, eine Erfassung der Therapieergebnisse und damit auch eine Qualitätskontrolle zu ermöglichen, hat die GMALL-Studiengruppe ein Register gegründet, in das alle Patienten mit ALL nach entsprechender Aufklärung und Einverständnis gemeldet werden sollen. Ziel ist es, eine möglichst umfassende und realistische Einschätzung der Durchführung und der Ergebnisse der ALL-Therapie in Deutschland zu gewinnen.

Eine jeweils aktuelle Übersicht über alle laufenden Studien bei der ALL befindet sich auf der Internetseite des „Kompetenznetzes Akute und Chronische Leukämien“ (www.kompetenznetz-leukaemie.de). Dort sind auch die Ansprechpartner und für Studien mit neuen Medikamenten z.T. die teilnehmenden Kliniken ersichtlich.



[Die Studien der ALL-Studiengruppe werden von der Deutschen Krebshilfe, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung e.V. finanziell unterstützt.]