

## Chronische Myeloische Leukämie (CML)

Textaufbereitung zum Vortrag „Chronische Myeloische Leukämie“ auf dem DLH-Kongress am 9./10. Juni 2018 in Düsseldorf. Referentin: Prof. Dr. Susanne Saußeke, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Aktualisiert in 8/2023

[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Textende]

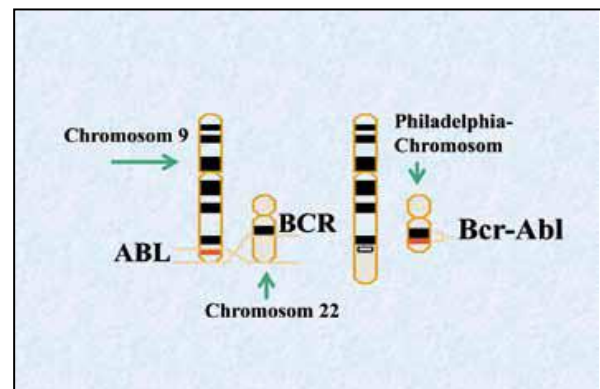
### Grundlagen

Leukämie bedeutet „weißes Blut“. Die Anzahl der weißen Blutkörperchen beträgt normalerweise 4.000 bis 10.000 pro Mikroliter. Dieser Wert ist bei CML-Patienten deutlich erhöht. Im Blut eines CML-Patienten sieht man außerdem Zellen, die sich normalerweise nicht im peripheren Blut aufhalten. Es handelt sich hierbei um Vorstufen, die regulär nur im Knochenmark vorkommen. Diese werden bei der CML ausgeschwemmt, weil sich im Knochenmark sehr viele Zellen befinden und diese dort ihren Halt verlieren. Dieser Befund ist sehr charakteristisch für eine myeloproliferative Erkrankung, die durch vermehrtes Zellwachstum im Knochenmark gekennzeichnet ist. Wenn die CML spät diagnostiziert wird, kann es auch vorkommen, dass die Blutplättchen und der rote Blutfarbstoff erniedrigt sind, da die normale Blutbildung verdrängt wird. Allerdings können die Blutplättchen auch stark erhöht sein. Patienten gehen weniger aufgrund von Beschwerden zum Arzt, meistens handelt es sich um einen Zufallsbefund.

Bei der Untersuchung der Chromosomen (Zytogenetik) fällt ein Austausch von Erbgut zwischen Chromosom 9 und Chromosom 22 auf. Ein Stück des Chromosoms 22 fehlt. Dieses Stück hat sich stattdessen an Chromosom 9 angeheftet. Im Austausch dafür wird ein Stück des Chromosoms 9 auf das Chromosom 22

übertragen. Das dadurch verkürzte Chromosom 22 wird „Philadelphia-Chromosom“ genannt [siehe Abb. 1]. Die Bezeichnung leitet sich von der amerikanischen Stadt Philadelphia ab. Dort haben zwei Forscher dieses Chromosom in den 1960er Jahren entdeckt.

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



Bei Diagnosestellung einer CML kann man die Chromosomen-Untersuchung manchmal aus dem Blut durchführen, ansonsten wird Knochenmark benötigt. Eine gezielte Untersuchung auf das Vorliegen des Philadelphia-Chromosoms ist auch mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) möglich. Diese Untersuchung hat insbesondere einen Stellenwert bei Patienten mit einem sog. atypischen

Transkript. Die Chromosomen können an unterschiedlichen Stellen brechen (z.B. an der Stelle „e13(b2)“ auf Chromosom 22 oder „a2“ auf Chromosom 9). Aus den verschiedenen Bruchvarianten ergeben sich verschiedene Kombinationsmöglichkeiten für das neu zusammengesetzte *BCR::ABL1*-Fusionsgen, welches den genetischen Code für das krankhafte BCR-ABL-Eiweiß enthält (siehe Textkasten S. 2 „Wirkweise von TKI“). Zu den **typischen** Transkripten zählen „e13a2 (b2a2)“ und „e14a2(b3a2)“. Nur mit diesen beiden Transkripten kann man eine quantitative PCR-Untersuchung nach der internationalen Skala durchführen [siehe Tab. 2, S. 3]. Für die anderen Transkripte gibt es zwar auch PCR-Messmethoden, aber die Werte kann man nicht nach der internationalen Skala einteilen. Für diese Patienten eine eigene Skala zu entwickeln, ist schwierig, weil es nur wenige Patienten mit atypischen Transkripten gibt.

Wenn bei einem Patienten ein **atypisches** Transkript vorliegt und dies nicht bekannt ist, können gravierende Fehler auftreten. Wenn in der Verlaufsbeobachtung, z.B. nach dem Absetzen der Medikation, ein falscher Marker getestet wird, kann die CML unbemerkt zurückkehren. Wenn das Transkript initial nicht bestimmt wurde, sollte nicht abgesetzt werden. Vor einem Absetzversuch ist also auf jeden Fall eine Bestimmung des Transkriptes erforderlich. Bei Vorliegen eines atypischen Transkriptes sollte sichergestellt sein, dass das Labor für die Quantifizierung des atypischen Transkriptes geeignet ist.

### Phasen der CML

Bei der CML werden nach WHO zwei Phasen, nach anderer Nomenklatur drei Phasen, unterschieden: die chronische Phase, (die akzelerierte Phase) und die Blastenkrise. Die Therapie soll ein Fortschreiten in die nächste Phase verhindern. Die verschiedenen Phasen sind genau definiert. In der chronischen Phase sind die weißen Blutkörperchen erhöht, aber sie haben einen normalen Reifungsgrad. Wenn die weißen Blutkörperchen, die Basophilen (eine Unterart der weißen Blutkörperchen) sowie die unreifen Vorläuferzellen, die sog. Blasten, deutlich zunehmen, spricht man von einer akzelerierten Phase. Wenn die Blasten das Blut überschwemmen, handelt es sich um eine Blastenkrise. Vor Einführung der Medikamentengruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) kam es bei der CML regelmäßig zu einem Fortschreiten der Erkrankung. Mehr als

die Hälfte der Patienten hat eine Blastenkrise entwickelt. Die Therapiemöglichkeiten sind in dieser Situation begrenzt. Eine Heilung ist dann in der Regel nur mit einer allogenen Stammzelltransplantation möglich. Erfreulicherweise kommt dies heute nur noch bei ca. 1-2 % der CML-Patienten pro Jahr vor, wenn das Ansprechen auf die Therapie nicht gut ist. Wenn eine Blastenkrise auftritt, geschieht dies meistens im ersten oder zweiten Behandlungsjahr oder bei suboptimalem Verlauf.

### Erstlinientherapie

Bis zur definitiven Diagnosestellung wird gegebenenfalls - vor allem wenn die weißen Blutkörperchen stark erhöht sind - kurzzeitig mit dem Chemotherapiemedikament Hydroxyurea behandelt. Sobald der Nachweis des *BCR::ABL1*-Fusionsgens vorliegt, wird eine langfristige Behandlung mit einem TKI begonnen. Für die Erstlinientherapie sind zugelassen: Imatinib, Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib.

Der Patient muss über die verschiedenen medikamentösen Alternativen mit den jeweiligen Vor- und Nachteilen aufgeklärt werden. Über mögliche Gegenanzeigen (Kontraindikationen) muss gesprochen werden. Wichtig ist auch, zu überlegen, welches Therapieziel verfolgt wird. Es geht heute nicht nur darum, mit der Erkrankung gut zu überleben, sondern auch darum, die Behandlung möglicherweise

#### Wirkweise von TKI

Bei CML-Patienten entsteht ein Eiweiß, das normalerweise nicht im Körper vorhanden ist, das BCR-ABL-Eiweiß. Dieses Eiweiß ist eine sogenannte Tyrosinkinase. Es handelt sich dabei um ein Enzym, das sehr viele Vorgänge in der Zelle aktiviert. Deshalb kommt es zu einer Überproduktion von Zellen im Knochenmark. Das Enzym kann man mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) hemmen [inhibieren = hemmen]. Tyrosinkinase-Inhibitoren wirken allerdings nicht gut auf CML-Stammzellen. In der Forschung wird daran gearbeitet, diese leukämischen Stammzellen angreifbar zu machen.

Auch TKI haben Nebenwirkungen. Dies liegt daran, dass die TKI nicht nur auf die Tyrosinkinase BCR-ABL wirken, sondern auch noch auf andere, normale Tyrosinasen. Die Nebenwirkungen unterscheiden sich allerdings von denjenigen der klassischen Chemotherapie [siehe auch DLH-INFO-Blatt „Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib, Ponatinib - Umgang mit Nebenwirkungen“].

irgendwann wieder beenden zu können. Derzeit können etwa 20 von 100 neu diagnostizierten CML-Patienten den TKI wieder absetzen. Zukünftig sind höhere Prozentsätze denkbar. Auch wenn nur ein Teil der Patienten dieses Ziel tatsächlich erreichen wird, muss man es dennoch schon bei der Diagnosestellung mit einplanen. Wenn man mit Imatinib anfängt, erreichen - im Vergleich zu einem Zweitgenerations-TKI (Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib) - etwa zehn Patienten von hundert weniger die Voraussetzung für eine therapiefreie Remission (TFR) zu einem bestimmten Zeitpunkt. Die Frage, ob mit Imatinib oder mit einem Zweitgenerations-TKI angefangen werden sollte, ist Gegenstand von intensiven Diskussionen unter Fachleuten. Die Chance, das Medikament dauerhaft absetzen zu können, ist mit Zweitgenerations-TKI höher, aber es können stärkere Nebenwirkungen auftreten.

**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. Ponatinib und Asciminib sind z.B. nicht zur Erstlinientherapie zugelassen.**

Wirkstoff	Handelsname	Erstzulassung
Imatinib	Glivec®	Nov. 2001
Dasatinib	Sprycel®	Nov. 2006
Nilotinib	Tasigna®	Nov. 2007
Bosutinib	Bosulif®	März 2013
Ponatinib	Iclusig®	Juli 2013
Asciminib	Scemblix®	Okt. 2022

### Etappenziele bei CML

Zunächst wird eine hämatologische Remission angestrebt. Das bedeutet, dass sich das Blutbild normalisiert. Dieses Ziel wird unter einer TKI-Therapie meistens nach etwa zwei bis drei Wochen erreicht. Die weißen Blutkörperchen und auch die Blutplättchen liegen, sofern sie zu hoch waren, wieder im Normbereich. Wenn der rote Blutfarbstoff erniedrigt ist, dauert es manchmal ein bisschen länger, bis er wieder im Normbereich liegt.

Zytogenetische Remission bedeutet, dass bei der Chromosomen-Untersuchung kein Philadelphia-Chromosom mehr nachweisbar ist. Es werden allerdings nur 20 Zellen untersucht. Bei einem schnellen Ansprechen ist die Chromosomen-Untersuchung in der Regel entbehrlich, da sich keine zusätzlichen Aussagen daraus ableiten lassen.

Um das Ausmaß der molekularen Remission (MR) zu bestimmen, wird mittels quantitativer PCR-Untersuchung nach der internationalen Skala der BCR::ABL1-Wert gemessen (in Bezug zu einem Kontrollgen). Wichtig für das Überleben ist, dass man eine gute molekulare Remission (MMR) erreicht. Dies entspricht einem BCR::ABL1-Wert von <0,1 %. Dieses Etappenziel wird als „sicherer Hafen“ bezeichnet, weil in Studien festgestellt wurde, dass Patienten, die nach zwei Jahren Behandlungszeit eine gute molekulare Remission erreicht haben, nur noch ein sehr geringes Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung haben.

Bei Diagnosestellung befindet sich eine hohe Anzahl von mehr als  $10^{12}$  Leukämiezellen im Körper. Mit zunehmendem Ansprechen auf die Therapie reduziert sich diese Zahl. Wenn eine sehr tiefe molekulare Remission erreicht ist, gibt es zwei Möglichkeiten: Entweder eine gewisse Anzahl Leukämiezellen ist immer noch im Körper vorhanden oder aber die Leukämiezellen sind komplett verschwunden. Mit den derzeitigen diagnostischen Methoden lässt sich dies nicht sicher unterscheiden, da die Empfindlichkeit der Methoden begrenzt ist. An der Entwicklung von noch empfindlicheren Nachweismethoden wird gearbeitet.

**Tab. 2: Zur Verlaufskontrolle wird regelmäßig mittels quantitativer PCR-Untersuchung nach der internationalen Skala geprüft, wie stark das BCR::ABL1-Fusionsgen zurückgedrängt werden konnte. In der Tabelle ist die Reduktion in log-Stufen dem jeweiligen prozentualen Wert gegenübergestellt.**

„Baseline“	100%
1 log-Stufe	10%
2 log-Stufen (MMR)	1%
3 log-Stufen (MR <sup>4</sup> )	0,1%
4 log-Stufen (MR <sup>4,5</sup> )	0,01%
4,5 log-Stufen	0,0032%
5 log-Stufen	0,0001%

### Auswahl des Erstlinien-TKI

Bei Patienten mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen hat Imatinib nach wie vor einen Stellenwert in der Erstlinientherapie. Mit Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib erreicht man schneller ein Ansprechen. Dies ist von Bedeutung, da man einen Absetzversuch umso eher ins Auge fassen kann, je früher man eine MR<sup>4</sup>

### Zertifizierte Labore

Die BCR::ABL-Diagnostik ist anspruchsvoll. Die Blutproben sollten daher in zertifizierten Laboren untersucht werden (z.B. nach IVDR/ISO). Nähere Informationen dazu finden Patienten auf ihrem Befund. Alternativ können sich Patienten direkt an ihr Labor wenden.

Wenn man sich für ein bestimmtes, zertifiziertes Labor entschieden hat, sollte dieses nach Möglichkeit beibehalten werden. Als es noch keine zertifizierten Labore gab, unterschieden sich die gemessenen Werte zwischen den Laboren zum Teil erheblich. Es konnte z.B. vorkommen, dass bei einem Patienten eine MR<sup>4,5</sup> festgestellt wurde, der in Wirklichkeit nur eine MMR hatte. Wenn es um das Absetzen des TKI geht, sind solche Unterschiede von Bedeutung.

erreicht. Direkte Vergleiche zwischen den Zweitgenerations-TKI gibt es allerdings nicht. In der Praxis wird so vorgegangen, dass man prüft, welches Medikament am besten zu einem Patienten passt. Es kommt unter anderem darauf an, ob der Patient Herz-, Lungen- oder Darmerkrankungen hat.

Bei Patienten mit vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes ist man zurückhaltend mit Nilotinib. Nilotinib kann mit Herz-Kreislauf-Komplikationen einhergehen. In Studien wurde festgestellt, dass Herzinfarkte und Gefäßverschlüsse bei circa 5-10% der Patienten auftreten im Vergleich zu 2% unter Imatinib. Anfänglich wurden solche Komplikationen gar nicht in Zusammenhang mit der CML-Medikation gebracht und so waren die Raten in den ersten Untersuchungen relativ hoch. Heute würde man sofort beim ersten Warnsignal den TKI absetzen.

Wenn der Patient eine Lungenerkrankung hat, ist man vorsichtig mit Dasatinib, denn typische Nebenwirkungen von Dasatinib sind Pleuraergüsse und selten Lungenhochdruck.

Bosutinib kann vor allem zu Beginn der Therapie mit schwerem Durchfall einhergehen. Außerdem kann es zu Nieren- und Leberwert-erhöhungen kommen.

Wenn keine Begleiterkrankungen vorliegen, werden weitere Kriterien berücksichtigt. Der Patient kann dabei in die Entscheidungsfindung mit einbezogen werden. Nilotinib muss man zum Beispiel zweimal am Tag auf nüchternen Magen einnehmen. Aufgrund von Schichtdienst kann dies schwierig sein.

### Was tun bei nicht-optimalem Verlauf?

Das Europäische Leukämie-Netz, Onkopedia und andere haben bestimmte Kriterien für einen optimalen Verlauf definiert: Nach drei Monaten sollte eine hämatologische Remission erreicht sein, nach sechs Monaten eine zytogenetische Remission und nach zwölf Monaten eine gute molekulare Remission (MMR). Bei 10-20% der Patienten kommt es zu Unverträglichkeiten oder zu einem unzureichenden Ansprechen. Es wird dann zunächst ein Wechsel des TKI ins Auge gefasst.

### Wechsel wegen Unverträglichkeit

Bei einem Wechsel eines TKI aufgrund von Unverträglichkeit ist neben Begleiterkrankungen auch die Ursache der Unverträglichkeit für die Wahl eines weiteren TKI mit zu berücksichtigen, wobei sog. Cross-Intoleranzen nur wenig relevant sind. Wenn hohe Leberwerte unter Nilotinib aufgetreten sind, würde man eher auf Dasatinib umstellen als auf Bosutinib. Allerdings kann es auch unter Dasatinib zu Leberwerterhöhungen kommen. Bei Herz-Kreislauf-Komplikationen unter Nilotinib würde man eher auf Bosutinib als auf Dasatinib oder Ponatinib umstellen, da auch unter diesen Medikamenten vermehrt Herzinfarkte oder Lungenembolien beobachtet wurden.

### Wechsel bei unzureichendem Ansprechen

Bei unzureichendem Ansprechen ist es wichtig, dass untersucht wird, warum der Patient schlecht angesprochen hat. Mutationen im BCR::ABL1-Fusionsgen können dazu führen, dass der TKI nicht mehr wirkt. Inzwischen sind bis zu hundert verschiedene Mutationen bekannt. Abhängig von der vorliegenden Mutation und ggf. Begleiterkrankungen wird auf Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib oder Ponatinib umgestellt. Ist ein weiterer Wechsel notwendig steht dann auch Asciminib zur Verfügung. Außerdem muss eine Chromosomen-Untersuchung aus dem Knochenmark durchgeführt werden, denn zusätzlich zum Philadelphia-Chromosom könnten weitere Chromosomen-Veränderungen aufgetreten sein. Wenn dies der Fall ist, ist dies als Warnsignal zu werten. Die Therapie muss dann umgestellt werden. Wenn ein Patient körperlich fit ist, würde man ggf. eine allogene Stammzelltransplantation in Erwägung ziehen.

**Tab. 3: Zusätzliche Chromosomenveränderungen bei CML, die mit einer Verschlechterung der Prognose einhergehen**

doppeltes Philadelphia-Chromosom
Verlust von Chromosom 7
zusätzliches Chromosom 8
zusätzliches Chromosom 17

Inzwischen können Patienten bis zu einem Alter von 70 Jahren transplantiert werden. Wenn der Patient älter ist, kommt es darauf an, wie seine allgemeine Verfassung ist und ob Begleiterkrankungen vorliegen.

Auch wenn sich in der Zweitlinientherapie abzeichnet, dass die Therapie nicht gut anspricht, würde man ggf. schon anfangen, nach einem Stammzellspender zu suchen. Alternativ würde man in der Drittlinientherapie einen bisher nicht verabreichten TKI geben, auch hier abhängig vom Mutationsstatus und Begleiterkrankungen. Wenn die Therapie nicht gut anspricht, kann dies, abgesehen von Mutationen, auch daran liegen, dass das Medikament unregelmäßig genommen wurde, die Dosis reduziert wurde oder der Patient das Medikament im Magen-Darm-Trakt nicht gut aufnimmt.

### **Ponatinib**

Ponatinib ist zugelassen, wenn Nilotinib und Dasatinib wegen Unverträglichkeit oder Therapieversagen nicht mehr eingenommen werden können oder wenn die Mutation T315I auftritt. Auch Ponatinib kann mit Herz-Kreislauf-Komplikationen einhergehen, sogar in noch stärkerem Ausmaß als Nilotinib. Der Effekt scheint aber dosisabhängig zu sein. Eine Dosis von 15 mg ist deutlich sicherer als eine Dosis von 45 mg. Allerdings ist die Dosis von 45 mg effektiver, sodass individuell je nach Therapieziel entschieden werden muss.

### **Asciminib**

Asciminib hat als sog STAMP-Inhibitor einen neuen Hemm-Mechanismus. Asciminib bindet an die sog. Myristoyl-Bindungsstelle (im Gegensatz zu den anderen TKI, die an die ATP-Bindungsstelle binden). Dadurch ergeben sich ganz neue Konzepte der Kombinationstherapie, die aktuell in Studien überprüft werden. Weiterhin besteht die Hoffnung auf weniger Nebenwirkungen, da dieser TKI sehr spezifisch wirkt. Bislang ist Asciminib nach Versa-

gen oder Unverträglichkeiten von zwei vorherigen TKI oder bei der T315I Mutation zugelassen. Studien in der Erstlinie laufen gerade.

### **Herz-Kreislauf-Komplikationen: Vorbeugende Maßnahmen**

Über mögliche Herz-Kreislauf-Komplikationen müssen Patienten aufgeklärt werden. Auch jüngere Patienten sollten mindestens alle zwei bis drei Jahre zum Kardiologen gehen und sich untersuchen lassen. Es wird empfohlen, vor Beginn der TKI-Therapie eine EKG-Untersuchung machen zu lassen, weil sich alle TKIs auf den Herzrhythmus auswirken können. Eine Kontrolle sollte zumindest einmal unter der TKI-Therapie durchgeführt werden, um eine Herzrhythmusstörung (insbesondere eine QT-Zeit-Verlängerung) auszuschließen. Diese Nebenwirkung ist zwar selten, aber wenn sie auftritt, muss der TKI abgesetzt werden.

Herz-Kreislauf-Komplikationen kann durch eine gesunde Lebensführung vorgebeugt werden. Auf das Rauchen sollte ganz verzichtet werden. Auch Alkohol sollte nach Möglichkeit gemieden werden. Allenfalls ist ein sehr moderater Konsum vertretbar.

Blutdruckerhöhungen lassen sich bei allen TKIs feststellen. Insbesondere unter Therapie mit Nilotinib oder Ponatinib sollte der Bluthochdruck gut unter Kontrolle sein. Wenn der Blutdruck schlecht eingestellt ist, besteht ein erhöhtes Risiko, Herz-Kreislauf-Komplikationen zu entwickeln. Ggf. müssen die Blutdruckmedikamente angepasst werden.

Wenn ein Patient Diabetes hat und Nilotinib einnimmt, muss ggf. die Diabetes-Medikation angepasst werden, denn bei einem schlecht eingestellten Diabetes ist das Risiko für Herz-Kreislauf-Komplikationen erhöht. Es kann auch vorkommen, dass sich ein Diabetes unter Nilotinib neu entwickelt, insbesondere wenn der Patient eine familiäre Veranlagung hat.

### **Absetzstudien**

Die erste große Absetzstudie war die französische STIM-Studie. In dieser Studie haben 100 Patienten Imatinib abgesetzt. In der Auswertung von 2017 lag die Beobachtungszeit bei im Mittel 77 Monaten, also bei mehr als 6 Jahren. Von 100 Patienten waren zu dem Zeitpunkt immer noch 38 Patienten therapiefrei.

Die anderen Patienten mussten Imatinib wieder einnehmen. Kein Patient war verstorben. Seither wurden viele weitere Studien publiziert.

Wenn der BCR::ABL1-Wert wieder ansteigt, geschieht dies hauptsächlich in den ersten sechs Monaten nach dem Absetzen.

Neben dem Absetzen von Imatinib wurde auch das Absetzen von Dasatinib und Nilotinib untersucht (letzteres sowohl in der Erstlinie als auch in der Zweitlinie). Die Ergebnisse ähneln sich sehr. Etwa 40-55 % der Patienten, die absetzen, sind auch nach einem Jahr noch in Remission.

### **Dauer der MR<sup>4</sup> entscheidend**

Im Rahmen der Euro-SKI Studie haben über 800 Patienten den TKI abgesetzt. Der älteste Patient, der im Rahmen dieser Studie abgesetzt hat, war 89 Jahre alt. Die Daten von 750 Patienten konnten bisher ausgewertet werden. Auch in dieser Studie blieben etwa die Hälfte der Patienten therapiefrei.

In der Euro-SKI-Studie wurde herausgearbeitet, dass vor allem die Dauer der MR<sup>4</sup> von hoher Bedeutung ist. Je länger die MR<sup>4</sup> andauert, desto besser ist es. Es kommt hingegen nicht so sehr darauf an, wie lange der TKI vor dem Erreichen einer MR<sup>4</sup> eingenommen wurde. Des Weiteren scheint es von untergeordneter Bedeutung zu sein, ob eine MR<sup>4</sup> oder eine MR<sup>4,5</sup> erreicht wurde.

Man kann zwar schon nach einem Jahr in MR<sup>4</sup> absetzen. Mit einer längeren Dauer der MR<sup>4</sup> steigt aber die Wahrscheinlichkeit deutlich, dass man therapiefrei bleibt. So liegt die Wahrscheinlichkeit, therapiefrei zu bleiben, bei einem Jahr in MR<sup>4</sup> bei etwa 40%. Bei fünf Jahren sind es schon 65%. Nach mehr als 15 Jahren Therapie liegt die Chance für ein erfolgreiches Absetzen bei mindestens 70-75%.

In der Euro-SKI-Studie endete die Nachbeobachtung nach drei Jahren. Da es von großem Interesse ist zu erfahren, ob die therapiefreie Remission (TFR) auch über einen längeren Zeitraum stabil bleibt, sollen Langzeitdaten in einem Register erfasst werden.

### **Kriterien für Absetzversuche**

Patienten, die einen ersten Absetzversuch durchführen wollen, können dies außerhalb einer Studie tun. Der Absetzversuch sollte aber

unter bestimmten Bedingungen erfolgen. Kriterien dafür wurden u.a. in der Euro-SKI-Studie erarbeitet. Sie können auch auf Onkopedia nachgelesen werden [[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)]. Wenn diese eingehalten werden, gilt das Vorgehen als sicher und wird von Experten unterstützt.

Es ist wichtig, nach dem Absetzen vierwöchentliche Kontrollen durchzuführen, damit ein Wiederanstieg des BCR::ABL1-Wertes nicht verpasst wird. Diese engmaschigen Kontrollen sollten über mindestens ein halbes Jahr erfolgen, bei Nilotinib lautet die Empfehlung sogar ein Jahr lang. Danach kann man dazu übergehen, alle drei Monate zu kontrollieren. Bei einem geringfügigen Anstieg des BCR::ABL1-Wertes muss eventuell wieder engmaschiger kontrolliert werden.

Wenn der BCR-ABL-Wert auf über 0,1% ansteigt, muss wieder mit der Therapie begonnen werden. Ein Wechsel des TKI ist in der Regel nicht nötig. Fast alle Patienten, die den TKI wieder einnehmen, erreichen erneut ihren ursprünglichen MR-Level. Leider ist nicht zu allen Patienten in den Absetzstudien eine Aussage möglich, da einige Patienten nicht mehr nachbeobachtet wurden. Außerdem gibt es Patienten, die ihre Tabletten nicht wieder so stringent einnehmen wie vor dem Absetzen. Dann wird der Ausgangslevel nicht so schnell erreicht wie bei anderen Patienten. In der ENESTfreedom-Studie trat bei einem Patienten eine Mutation auf. Diese hatte er möglicherweise schon vor dem Absetzen. Ein weiterer Patient hat eine akzelerierte Phase entwickelt und musste allogene Stammzelltransplantiert werden. Weitere 6 Patienten entwickelten eine Blastenkrise. Da insgesamt inzwischen mehrere tausend Patienten einen Absetzversuch unternommen haben, wird das Risiko < 0,1% geschätzt.

Wenn es zu einem erneuten Anstieg des BCR::ABL1-Wertes kommt, kann der Verlauf sehr unterschiedlich sein. Bei einigen Patienten steigt der Wert sehr schnell wieder an, bei anderen zieht sich dies über einen längeren Zeitraum hin. Aber selbst wenn der Wert schnell wieder ansteigen sollte, wird man dies unter den o.g. Bedingungen rechtzeitig bemerken. Es handelt sich nicht um einen Rückfall im engeren Sinne. Beschwerden treten nicht auf. Es steigt lediglich der BCR::ABL1-Wert an. Die Risiken des Absetzens müssen mit den Risiken, die mit der TKI-Therapie einhergehen, abgewogen werden.

### **Nebenwirkungen durch Absetzen**

Erstaunlicherweise kann auch das Absetzen mit Nebenwirkungen einhergehen. Etwa 30% der Patienten klagen über Schmerzen, insbesondere an den Fingergelenken und an den großen Gelenken. Die Schmerzen können sich verlagern und sind von wechselnder Intensität.

Bevor ein Patient absetzt, muss er über diese Nebenwirkung aufgeklärt werden. Behandelt wird mit Schmerzmitteln wie Paracetamol oder ASS. Wenn dies nicht ausreichend wirksam ist, kommt Cortison zum Einsatz. In einigen Fällen kann Physiotherapie unterstützend Linderung verschaffen.

Dadurch, dass man nicht damit gerechnet hat, dass ein solches Syndrom nach dem Absetzen auftreten könnte, wurde die Schmerzsymptomatik in den frühen Absetzstudien noch nicht systematisch erfasst.

Das Schmerzsyndrom tritt etwa ein bis zwei Monate nach dem Absetzen auf und verschwindet üblicherweise nach etwa sechs bis sieben Monaten. Bei einigen Patienten - bei weniger als 5% - hält es länger an. Dass sich die Schmerzen sogar verschlechtern, ist selten. Es gibt Hinweise darauf, dass bei längerer Dauer der TKI-Therapie das Schmerzsyndrom häufiger auftritt.

Die TKIs haben Nebenwirkungen auf den Knochenstoffwechsel. Die knochenaufbauenden Zellen werden gehemmt. Wenn man den TKI absetzt, wird dieser Prozess wieder in Gang gesetzt. Viele Zusammenhänge sind noch unklar. Möglicherweise kommt es zu einem Entzündungsprozess, ähnlich wie bei Rheuma. Entzündungsprozesse kann man in der Regel mit Cortison gut hemmen. Damit der Entzündungsprozess gar nicht erst chronisch wird, sollte Cortison nicht zu spät zum Einsatz kommen.

Es wird immer wieder diskutiert, ob auch Osteoporose (Knochenschwund) eine Nebenwirkung von TKI sein kann. In regelmäßigen Abständen sollten daher die Werte für Kalzium, Vitamin D, Phosphat und Magnesium kontrolliert werden.

### **ENDURE-Studie (CML-IX)**

Die ENDURE-Studie (CML IX) untersuchte, ob eine Behandlung für ein Jahr zusätzlich mit niedrigdosiertem Ropeginterferon die Thera-

piefreie Remissionsrate verbessert. Erste Daten zeigen keinen Vorteil. Die endgültige Auswertung steht noch aus.

Weiter wird Interferon hier evtl. einen Stellenwert haben. Man hat festgestellt, dass TKIs einen negativen Einfluss auf spezifische Unterarten von Immunzellen haben. Es wird vermutet, dass dieser negative Effekt durch Interferon rückgängig gemacht werden kann. In der STIM-Studie waren 51 Patienten mit Interferon vorbehandelt worden. In dieser Studie hatte sich gezeigt, dass Interferon möglicherweise einen positiven Einfluss auf das Absetzen hat. Auch die Daten der EURO-SKI Studie zeigen einen Vorteil für die Interferon-Vorbehandlung.

### **Interferon**

Vor der Einführung der TKI war Interferon die Standardtherapie bei der CML. Auch unter Interferon gab es Patienten, die ähnlich gut angesprochen haben wie unter TKI. Dies war aber nur bei 5-10% der Patienten der Fall. Bei wenigen Patienten war sogar - wie bei den TKI - ein dauerhaftes Absetzen möglich.

Interferon ist ein Stoff, der vom Körper selbst produziert wird, z.B. bei einer Grippeerkrankung. Daher können Beschwerden, die man bei Grippe hat, auch als Nebenwirkung von Interferon auftreten. Ropeginterferon ist an ein Eiweiß gekoppelt (dies nennt man „Pegylierung“). Das Medikament wird dadurch nur langsam freigesetzt. Die Verabreichung muss nur alle vierzehn Tage erfolgen und der Wirkspiegel ist gleichmäßiger. Die Nebenwirkungen von Ropeginterferon sind deshalb nicht mehr vergleichbar mit denjenigen von klassischem Interferon. Die Verträglichkeit ist deutlich besser. Eine Depression - eine typische Nebenwirkung von Interferon - kann aber auch unter Ropeginterferon auftreten.

### **NAUT-Studie**

In der NAUT-Studie wird untersucht, ob ein zweiter Absetzversuch möglich ist. Im Unterschied zum ersten Absetzversuch sollte man einen zweiten Absetzversuch nur im Rahmen von Studien durchführen. Viele Fragen sind noch offen, daher sollten systematisch Daten zu dieser Therapiesituation gesammelt werden.

In der NAUT-Studie bekommen alle Patienten 600 mg Nilotinib pro Tag für mindestens 2

Jahre. Wenn mindestens ein Jahr lang eine MR<sup>4</sup> besteht oder 6 Monate eine MR<sup>4,5</sup>, kann abgesetzt werden. Auch Patienten, die einen dritten Absetzversuch durchführen wollen, können an der NAUT-Studie teilnehmen.

Die Überlegung bei der Studie ist, dass Nilotinib die leukämischen Stammzellen effektiver beseitigt als Imatinib. Es wird vermutet, dass dadurch die Chancen für einen erfolgreichen zweiten Absetzversuch steigen. Eine ähnliche Studie gibt es für Dasatinib, die **Dastop2-Studie**. Diese Studie läuft vorwiegend in den skandinavischen Ländern. Aber auch in Deutschland nehmen einige Zentren an der Studie teil. Beide Studien sind noch nicht ausgewertet.

Entscheidungen zum Absetzen sind zum Teil sehr individuell und müssen gemeinsam von Patient und Arzt getroffen werden. Denkbar ist ein solches Vorgehen z.B. bei jungen Patientinnen mit Kinderwunsch, aber auch bei schweren Nebenwirkungen oder wenn andere ernste Begleiterkrankungen in den Vordergrund rücken. Auch die Risiken, die mit dem Absetzen einhergehen, müssen gemeinsam getragen werden.

### **CML-spezifische Reha**

U.a. in Bad Berka, Bad Kissingen und Bad Oeynhausen wird ein Rehabilitationsprogramm angeboten, das speziell auf die Bedürfnisse von CML-Patienten ausgerichtet ist. [Interessenten können sich wegen näherer Informationen an die DLH-Geschäftsstelle wenden].

**Interessenten für eine Studienteilnahme können sich an die Deutsche CML-Studiengruppe wenden:**

#### **CML-Exzellenz-Zentrum Mannheim**

Med. Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg  
III. Med. Klinik Theodor-Kutzer-Ufer 1-3,  
68167 Mannheim  
Tel. 0621-383-6951  
Fax: 0621-383-6969  
E-Mail [susanne.saussele@medma.uni-heidelberg.de](mailto:susanne.saussele@medma.uni-heidelberg.de)

### **CML-Studienzentrale Jena**

Universitätsklinikum Jena  
Klinik für Innere Medizin II  
Am Klinikum 1,  
07747 Jena  
Tel. 03641-932-4201  
Fax: 03641-932-4202  
E-Mail [cml@med.uni-jena.de](mailto:cml@med.uni-jena.de)

### **Referentenkontakt**

Prof. Dr. Susanne Sauße, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, III. Medizinische Klinik.  
E-Mail: [susanne.saussele@medma.uni-heidelberg.de](mailto:susanne.saussele@medma.uni-heidelberg.de)

### **Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen**

#### **Allogene Stammzelltransplantation:**

Stammzelltransplantation von einem verwandten oder unverwandten Spender

#### **Basophile:**

Basophile Granulozyten gehören zu den weißen Blutkörperchen. Sie spielen eine Rolle bei allergischen Reaktionen und der Abwehr von Parasiten.

#### **BCR-ABL:**

Fusionsgen, das durch den Austausch von Genmaterial zwischen den Chromosomen 9 und 22 entsteht

#### **Blasten:**

unreife Vorläuferzellen der Blutbildung

#### **Chromosom:**

Träger des Erbgutes

#### **CML:**

Chronische Myeloische Leukämie

#### **Cross-Intoleranz:**

Unverträglichkeit gegenüber zwei oder mehreren Medikamenten, die sehr ähnlich sind

#### **Embolie:**

Verstopfung eines Blutgefäßes durch in die Blutbahn geratene körpereigene oder körperfremde Substanzen



**FISH:**

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; Methode zur Untersuchung von Chromosomen, bei der bestimmte Anteile eines Chromosoms oder auch ganze Chromosomen mit Fluoreszenzfarben angefärbt werden.

**Hämatologisch:**

das Blut betreffend

**Inhibitor:**

Hemmstoff

**Mutation:**

Genveränderung. Mutationen, die nur im krebsartig veränderten Gewebe vorkommen, sind nicht erblich. Lediglich Mutationen, die (auch) in den Ei- und Samenzellen vorkommen, sind erblich.

**Myeloproliferation:**

Überproduktion von Blutkörperchen im Knochenmark

**Osteoporose:**

Knochenschwund

**Philadelphia-Chromosom:**

verkürztes Chromosom 22 aufgrund einer Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22

**Pleuraerguss:**

krankhafte Flüssigkeitsansammlung im Spalt zwischen Lunge und Brustwand, die zu Atemstörungen führen kann.

**Randomisierung:**

Zufallszuteilung zu verschiedenen Armen einer Therapiestudie

**Remission:**

Ansprechen auf die Therapie

**Resistenz:**

Unempfindlichkeit

**TFR:**

Therapiefreie Remission; bei der CML: Der TKI kann abgesetzt werden, ohne dass die Erkrankung zurückkehrt

**TKI:**

Tyrosinkinaseinhibitor

**Transkript:**

„Bauanleitung“ für die Synthese bestimmter Proteine (Eiweiße)

**Translokation:**

Umlagerung von Chromosomenabschnitten

**Zytogenetik:**

mikroskopische Untersuchung von Zahl und Aufbau der Chromosomen