

# PATIENTENINFORMATIONEN CHRONISCHE MYELOISCHE LEUKÄMIE

Bearbeitung April 2012

Prof. Dr. Andreas Hochhaus, Dr. Susanne Saußeke, Prof. Dr. Martin Müller,

CML-Studiengruppe, Mannheim und Jena ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de))

## Vorwort

Jährlich erkranken etwa 1200 Menschen in Deutschland neu an einer chronischen myeloischen Leukämie (abgekürzt: CML), ohne erkennbare geographische Variation. Das entspricht ungefähr 15% aller Leukämien bei den Erwachsenen. Für die Betroffenen ist diese Diagnose in der Regel mit einem Schock verbunden. Doch schon sehr bald beginnt die Suche nach Antworten zu den Fragen:

Wie wird die Erkrankung mein weiteres Leben beeinflussen?  
Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?  
Wo gibt es Experten für meine Erkrankung?

Durch neuere Erkenntnisse der Erkrankungsbiologie hat sich die Therapie der CML in den letzten Jahren deutlich verbessert. Insbesondere brachte die Einführung des Medikaments Imatinib (Glivec®) eine grundlegende Änderung der Behandlungsstrategien und auch der Prognose der CML mit sich. Heute wird die CML als eine chronische Veränderung des blutbildenden Knochenmarks mit in der Regel guter Prognose aufgefasst. Es ist deshalb wichtig, bereits am Anfang der Erkrankung die richtigen Weichen zu stellen und in Zusammenarbeit mit einem hämatologischen Zentrum ein umfassendes langfristiges Konzept zur Therapie und den Verlaufskontrollen aufzustellen. Hier ist die Zusammenarbeit zwischen Patient, Hausarzt, niedergelassenem Hämatologen/Onkologen und spezialisierten hämatologischen Zentren besonders wichtig. Intensive Beratungsgespräche unter Einbeziehung der Ergebnisse aktueller Studien bringen mehr Entscheidungssicherheit und Verständnis über den weiteren Krankheitsverlauf. Die Teilnahme an einer klinischen Studie ermöglicht eine intensive ärztliche Betreuung einschließlich konsequenter Diagnostik und therapiebegleitender Verlaufskontrollen nach den neuesten Erkenntnissen der Wissenschaft und den Zugang zu neuen, noch nicht zugelassenen Medikamenten. Ihr behandelnder Arzt wird Sie über die Möglichkeit, an einer Studie teilzunehmen, beraten. Weitere Informationen über klinische Studien erhalten Sie über die DLH und die CML-Studienzentralen in Mannheim und Jena. Dieser Ratgeber soll dazu beitragen, grundlegende Informationen über die Erkrankung, ihre Diagnostik und Therapiemöglichkeiten zu erhalten. Hinweise auf weiterführende Informationen und Kontaktadressen befinden sich im Anhang.

Jena und Mannheim, im März 2012

Prof. Dr. Andreas Hochhaus  
Klinik für Innere Medizin II  
Universitätsklinikum Jena

Dr. Susanne Saußeke, Prof. Dr. Martin Müller  
III. Medizinische Klinik  
Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg

## Was ist Leukämie?

Bei allen Leukämien kommt es zu einer Überproduktion bestimmter weißer Blutkörperchen [Leukämie bedeutet wörtlich: „weißes Blut“]. Bei den lymphatischen Leukämien sind Lymphozyten entartet, während bei den myeloischen Leukämien, die myeloischen Zellen aller Reifungsstufen (segmentkernige und stabkernige Granulozyten, Myelozyten, Promyelozyten, Myeloblasten) betroffen sind.

Die Leukämien werden in vier Haupttypen unterteilt:

Akute myeloische Leukämie (AML)  
Akute lymphatische Leukämie (ALL) ·  
Chronische lymphatische Leukämie (CLL) ·  
Chronische myeloische Leukämie (CML)

Da bei den akuten Leukämien der Krankheitsverlauf schneller fortschreitet, treten die Symptome innerhalb kurzer Zeit auf. Anders ist der Verlauf bei den chronischen Leukämien: Sie beginnen schleichend und werden oftmals zufällig entdeckt, z.B. im Rahmen einer Routine-Blutuntersuchung.

## Verbreitung und Ursachen

Die CML tritt in allen Altersstufen mit einem Häufigkeitsgipfel im sechsten Lebensjahrzehnt auf. Kinder sind nur selten betroffen. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Es handelt es sich um eine Erkrankung einer blutbildenden Stammzelle, deren Entwicklung zu reifen Zellen unkontrolliert fortschreitet. Eine für diese Erkrankung charakteristische Veränderung stellt das 1960 nach seinem Entdeckungsort benannte Philadelphia-Chromosom dar. Der Begriff bezeichnet ein verkleinertes Chromosom Nr. 22, das durch einen Austausch bestimmter Genabschnitte mit Chromosom Nr. 9 entsteht. Man bezeichnet diesen Vorgang als „Translokation“. Bei der typischen CML weisen alle Leukämiezellen das Philadelphia-Chromosom auf. Durch diese Translokation werden zwei Abschnitte des menschlichen Erbguts (das Gen BCR und das Gen ABL), die normalerweise nichts miteinander zu tun haben, zusammengefügt, und es entsteht ein neues Gen namens BCR-ABL. Man spricht hierbei auch von einer genetischen Rearrangierung. Gene sind Baupläne für bestimmte Eiweiße, die im Organismus die vielfältigsten Aufgaben zu erfüllen haben. Ausgehend von diesem „neu gebildeten“ Gen BCR-ABL wird nun ein Eiweiß produziert, welches normalerweise nicht im Organismus vorkommt. Dieses weist eine erhebliche biologische Aktivität auf, indem es in die Regulation des Zellwachstums und der Zellteilung eingreift. Der Körper ist nicht in der Lage, diesem unkontrollierten Wachstum entgegenzuwirken, so dass es zur Entstehung des klinischen Bildes der chronischen myeloischen Leukämie kommt.

Ionisierende Strahlen sind ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung einer CML. Bei den Überlebenden der Atombombenabwürfe in Japan wurde als Folge der ionisierenden Strahlung eine erhöhte CML-Häufigkeit festgestellt. Benzol wurde für Maler, Lackierer, in der chemischen Industrie und in der Druckindustrie als ein Risikofaktor für CML identifiziert. Bemerkenswerterweise ist aber gemäß einer Untersuchung der amerikanischen Umweltbehörde die Exposition am Arbeitsplatz nur für ca. 1 % der Benzol-Belastung verantwortlich. Hauptquelle ist mit 55% das Zigarettenrauchen. Einiges spricht dafür, dass neben dem „klassischen“ Risikofaktor Benzol auch weitere organische Lösungsmittel ein Risiko für die Entwicklung einer CML darstellen. Nach dem heutigen Stand der Erkenntnisse geht man nicht von einer Vererblichkeit der Leukämie aus.

## **Symptome**

Betroffene mit CML haben bei Diagnosestellung oftmals gar keine Symptome. Die Symptome können aber auch so unspezifisch sein, dass sie zunächst nicht mit einer Erkrankung in Verbindung gebracht werden. Dabei handelt es sich z.B. um:

- Abgeschlagenheit
- Leistungsminderung
- Blässe
- Depressive Verstimmung
- Kurzatmigkeit
- Gewichtsabnahme
- Appetitverlust
- Fieber (ohne Nachweis einer Infektion)
- Nachtschweiß
- Oberbauchbeschwerden (durch eine vergrößerte Milz)

## **Diagnose**

### **BLUTBILD**

Um die Verdachtsdiagnose einer Leukämie zu sichern und andere Ursachen auszuschließen (z.B. Infekt oder Entzündung), wird das Blut untersucht. Bei Vorliegen einer CML können im Blut folgende Veränderungen festgestellt werden:

- Erhöhung der Gesamtzahl an weißen Blutkörperchen (Leukozytose)
- Auftreten unreifer Vorstufen der knochenmarkständigen weißen Blutkörperchen (Granulopoese) bis hin zu Blasten (sehr unreife weiße Blutzellen) ·
- Verringerung der roten Blutkörperchen (Anämie) ·
- Erhöhung der Gesamtzahl an Blutplättchen (Thrombozytose)

Andere Faktoren, wie z.B. ein erhöhter Harnsäure-Spiegel oder eine erhöhte LDH-Aktivität (LDH = Laktatdehydrogenase), können ebenfalls auf eine CML hinweisen.

### **UNTERSUCHUNG DES KNOCHENMARKS (INKL. ZYTOGENETIK)**

Zur Sicherung der Diagnose und zur Abgrenzung gegenüber anderen Bluterkrankungen wird unter örtlicher Betäubung Knochenmarksgewebe entnommen und untersucht. Bei Vorliegen einer CML lassen sich mit der Knochenmarkpunktion folgende Veränderungen nachweisen:

- Vermehrte Zelldichte des Knochenmarks
- Massive Steigerung der Anzahl von speziellen weißen Blutkörperchen (Granulozyten) und deren Vorstufen (Blasten, Promyelozyten, Myelozyten) ·
- Vermehrung von Vorstufen der Blutplättchen (Megakaryozyten)

Das charakteristische Merkmal der CML, das oben erwähnte Philadelphia-Chromosom, lässt sich relativ einfach durch eine zytogenetische Untersuchung nachweisen und mengenmäßig bestimmen. Es findet sich bei ca. 90% der Patienten mit CML. Zur Durchführung der zytogenetischen Untersuchung wird Knochenmark benötigt, da diese nur in seltenen Fällen direkt aus dem Blut möglich ist.

## MOLEKULARBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

Wie oben bereits erwähnt, werden durch die Entstehung des Philadelphia-Chromosoms zwei Abschnitte des menschlichen Erbmaterials zusammengefügt, die nicht zueinander gehören. Das Ergebnis dieser Translokation ist ein neues Gen, das Fusionsgen „BCR-ABL“. Hiervon ausgehend wird ein Protein produziert, das eine unnatürlich hohe biologische Aktivität aufweist. Diese Überaktivität ist für ein unkontrolliertes Zellwachstum verantwortlich, und es bildet sich das Krankheitsbild der CML heraus. Zur vollständigen Diagnostik gehört deshalb auch der Nachweis dieses BCR-ABL-Gens oder seiner Produkte. Dieser Nachweis kann aus dem Knochenmark und/oder aus dem Blut erfolgen und wird mit einer sehr empfindlichen Methode, der sogenannten „Polymerasekettenreaktion“ (engl. polymerase chain reaction, PCR) durchgeführt.

Die PCR kann zum einen als rein *qualitative Methode* eingesetzt werden, um die Diagnose CML zu stellen oder auszuschließen. Zum anderen ist es unter Verwendung eines internen Standards mit bekannter Menge an Erbmaterial möglich, auch eine mengenmäßige Bestimmung des BCR-ABL-Gens indirekt über den Nachweis der Abschriften („Transkripte“) dieses Gens durchzuführen. In diesem Fall spricht man von einer *quantitativen* PCR. Die Zahl der Transkripte ist ein Maß für die Krankheitsaktivität und wird häufig als Tumorlast bezeichnet. Häufig wird diese Angabe als BCR-ABL/ABL-Quotient in % angegeben. Anstatt ABL können auch andere Gene als interner Standard genutzt werden. (z. B. GUS) Die Ergebnisse verschiedener Labors sind nicht unmittelbar vergleichbar. Ein Standardisierungsprogramm läuft innerhalb des europäischen Leukämienetzes (European LeukemiaNet, EUTOS for CML). Eine Liste der bisher standardisierten Labors wurde 2009 veröffentlicht (Müller et al., Leukemia 2009 Nov; 23(11):1957-63), und wird im Internet laufend aktualisiert siehe [www.eutos.org](http://www.eutos.org). In Deutschland sind aktuell 13 Labore standardisiert, nachlesbar auch unter [www.kompetenznetz-leukämie.de](http://www.kompetenznetz-leukämie.de).

### Krankheitsverlauf

Früher galt die CML als unheilbar. Ein Teil der Patienten kann durch eine Stammzelltransplantation geheilt werden. Allerdings stehen heute auch medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung, mit denen die Krankheit bis an die Grenze der Nachweisbarkeit zurückgedrängt werden kann. So hat sich die Lebensdauer von Erkrankten in den letzten Jahren erheblich verlängert und auch die Lebensqualität erhöht.

Die Erkrankung verläuft in der Regel in drei Phasen:

- Chronische Phase
- Akzelerierte Phase
- Blastenkrise

### CHRONISCHE PHASE

Die überwiegende Mehrheit der CML-Patienten wird in der chronischen Phase diagnostiziert. Die chronische Phase ist durch die oben beschriebene Symptomatik gekennzeichnet und therapeutisch gut zu beeinflussen. Wenn das Blutbild unter einer medikamentösen Therapie in dieser Phase gut eingestellt ist, weisen die Patienten oft keine Symptome auf und können ihrem normalen Lebensrhythmus nachgehen.

Zur Einschätzung des individuellen Risikos werden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestimmte Werte [Alter, Milzgröße, Anzahl Blutplättchen, Anteil von Untergruppen der weißen Blutkörperchen (Basophile, Eosinophile, Blasten)] in einen Risikowert, einen sogenannten „Score“, umgerechnet. Anhand des „Hasford-Scores“ lässt sich eine gute von

einer mittleren und einer Hochrisiko-Gruppe unterscheiden (Hasford et al., J Natl Cancer Inst 1998; 90:850-8). Der „Sokal-Score“, in den ebenfalls die o.g. Werte (außer Basophilen und Eosinophilen) eingehen, wird alternativ verwendet. Vor kurzem wurde der sog. EUTOS-Score eingeführt. Dieser unterscheidet nur zwei Risikogruppen hoch/niedrig nach der Wahrscheinlichkeit, eine komplette zytogenetische Remission nach 18 Monaten zu erreichen. Berücksichtigt werden hier nur Basophile und Milzgröße zum Diagnosezeitpunkt.

## **AKZELERIERTE PHASE**

Bei einem Teil der CML-Patienten wird vor dem Übergang in die Blastenkrise eine Übergangsphase, die akzelerierte Phase, beobachtet. Die akzelerierte Phase kann durch folgende Merkmale gekennzeichnet sein:

- Zunehmender Medikamentenbedarf bzw. Nachlassen der Wirksamkeit der bisherigen Therapie
- Verschlechterung des Blutbildes (Anstieg der Zahl weißer Blutkörperchen, Anstieg oder Abfall der Blutplättchen, Abfall der roten Blutkörperchen)
- Zunahme der unreifen Vorstufen der weißen Blutkörperchen und Blasten im Knochenmark und im aus der Vene entnommenen Blut
- Verschlechterung des persönlichen Befindens
- Zusätzliche Veränderungen des Erbmaterials (zusätzliche Chromosomenveränderungen).

Durch eine Änderung der Therapie oder Erhöhung der Medikamentendosierung gelingt es in vielen Fällen, die CML wieder in die chronische Phase zu überführen.

## **BLASTENKRISE**

Die dritte und schwerwiegendste Phase der CML wird Blastenkrise genannt, weil im Knochenmark sehr viele unreife weiße Blutzellen (Blasten) auftreten, die auch in das periphere Blut ausgeschwemmt werden und dort ihre normalen Aufgaben nicht mehr wahrnehmen können. Als Folge entstehen häufig bakterielle Infekte, Pilzinfektionen und Entzündungen. Weitere Symptome in diesem Krankheitsstadium können Blutungen und Blutarmut sein.

Die Blastenkrise ähnelt dem Erscheinungsbild einer akuten Leukämie. Sie ist schwer therapierbar. Eingesetzt werden, je nach Situation, Glukokortikoid-Hormon-Präparate, Chemotherapeutika, zielgerichtete Medikamente (Tyrosinkinase-Hemmer). Wenn möglich, sollte eine allogene Stammzelltransplantation angeschlossen werden.

## **Therapie**

### **Ansprechkriterien und Verlaufskontrolle**

Um das Ansprechen und somit den Therapieerfolg beurteilen zu können, gibt es verschiedene Hilfsgrößen (sog. „Parameter“). Zum besseren Verständnis werden diese Parameter nachfolgend erläutert. Unter einer „Remission“ versteht man im Allgemeinen einen Rückgang der Krankheit. Eine Remission ist aber nicht mit einer Heilung gleichzusetzen.

## HÄMATOLOGISCHE REMISSION

Bei Leukämiepatienten wird das hämatologische Ansprechen anhand der mikroskopischen Untersuchung des Blutbildes und des Knochenmarks beurteilt. Ein komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR = **complete hematologic response**) liegt vor, wenn sich das Blutbild und das Knochenmark normalisiert haben und keine Krankheitszeichen mehr vorhanden sind. Bei einer partiellen (teilweisen) hämatologischen Remission wird nur eine Verbesserung der Blutwerte, des Knochenmarks und der klinischen Symptome erreicht.

Bei neu diagnostizierten CML-Patienten in chronischer Phase sollte nach 3 Monaten eine komplette hämatologische Remission erreicht sein. Die Untersuchung des Blutbildes ist allein nicht ausreichend, um eine Aussage über den Behandlungserfolg treffen zu können, da keine direkte Beurteilung der krankheitsspezifischen Faktoren (Philadelphia-Chromosom, BCR-ABL-Fusionsgen) möglich ist.

## ZYTOGENETISCHE REMISSION

Bei einer kompletten zytogenetischen Remission (CCR = **complete cytogenetic remission**) kann in der Chromosomenanalyse aus dem Knochenmark kein Philadelphia-Chromosom mehr nachgewiesen werden. Eine partielle zytogenetische Remission liegt vor, wenn 35% oder weniger der untersuchten Knochenmarkszellen in Teilung ein Philadelphia-Chromosom tragen. Wenn wenigstens eine der untersuchten Zellen kein Philadelphia-Chromosom mehr zeigt, spricht man von einer „minimalen zytogenetischen Remission“. Diese Chromosomenanalyse sollte an mindestens 20 Zellen erfolgen, um sichere Aussagen über die therapiebedingte Reduktion der Philadelphia-Chromosom-positiven Zellen machen zu können.

Darüber hinaus liegt die Bedeutung der zytogenetischen Untersuchungen darin, im Verlauf der CML eventuell neben dem Philadelphia-Chromosom neu aufgetretene Chromosomenveränderungen aufzufinden („klonale Evolution“). Dies ist häufig bei Fortschreiten der Erkrankung in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise der Fall; so sind bei ca. 70% der Patienten kurz vor der Blastenkrise zusätzliche Chromosomenveränderungen nachweisbar. Die Zytogenetik hat eine hohe Aussagekraft, da sie einen direkten Zusammenhang mit dem Philadelphia-Chromosom herstellt. Da die Empfindlichkeit der Methode nur 3-5% beträgt (Nachweis von 3-5 Leukämiezellen in 100 Zellen möglich), können sich aber auch bei Vorliegen einer kompletten zytogenetischen Remission noch sehr viele Leukämiezellen im Körper befinden. Bisher ist das zytogenetische Ansprechen der beste Prognose-Parameter. Daher ist eine zytogenetische Untersuchung mit Knochenmarkpunktion im Verlauf, v.a. aber zum Zeitpunkt 12 Monate nach Diagnose, zu empfehlen.

## MOLEKULARE REMISSION

Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung sowie ein drohender Krankheitsrückfall können durch die empfindlicheren molekulargenetischen Analysen (qualitative und quantitative PCR, siehe Kapitel Diagnose „molekularbiologische Untersuchung“) noch genauer festgestellt werden. Das Verfahren der molekulargenetischen Untersuchungen mittels PCR ist zwischen verschiedenen Labors nur nach Standardisierung vergleichbar. Eine standardisierte und kontrollierte Form wird im Rahmen von Studien angeboten.

Ein gutes molekulares Ansprechen (**major molecular remission**, MMR) liegt vor, wenn die Tumorlast verglichen mit dem Ausgangswert mindestens um den Faktor 1.000 gesenkt wurde. Dies entspricht einem Verhältnis von BCR-ABL-Genen zu einem Kontrollgen von  $\leq 0,1\%$  nach dem Internationalen Standard. Viele Patienten sprechen noch besser an. Hier wird gerade an einer einheitlichen Definition gearbeitet. Tieferes Ansprechen wird in MR<sup>4</sup>(<0,01% IS), MR<sup>4.5</sup>(<0,0032%) etc. unterschieden werden.

## Behandlungsmöglichkeiten

### IMATINIB

Imatinib (Glivec®) ist ein Hemmstoff eines krankhaften, normalerweise nicht im Körper vorkommenden Schaltproteins der Zelle, einer sogenannten Tyrosinkinase. Tyrosinkinasen sind Enzyme bzw. Eiweiße, die als Schaltstellen in den Zellen dienen und deshalb wichtige Funktionen innerhalb des menschlichen Körpers übernehmen. Eine Aufgabe besteht z.B. darin, Signale von außerhalb der Zelle aufzunehmen und in den Zellkern weiterzuleiten. Aus dieser Signalübermittlung leiten sich weitere wichtige Prozesse wie z.B. die Zellteilung oder der Zelltod ab. Wenn diese Prozesse außer Kontrolle geraten, kann das Entstehen von Krankheiten, wie z.B. Leukämie, begünstigt werden.

Bei der CML ist die überaktive Tyrosinkinase BCR-ABL für das unkontrollierte Wachstum der Leukämiezellen verantwortlich. Daher wurden in den 90er Jahren Versuche unternommen, direkt gegen die Krankheit auf molekularer Ebene vorzugehen und eine Substanz zu entwickeln, die BCR-ABL spezifisch hemmt. Diese Methode stellt somit eine zielgerichtete und maßgeschneiderte Arzneimittelentwicklung dar. Durch die gezielte Hemmung von BCR-ABL durch Imatinib wird das weitere Wachstum von Leukämiezellen verhindert. Gesunde Zellen, die kein BCR-ABL enthalten, werden geschont.

Der Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib ist seit 2001 in Deutschland für die Therapie der CML zugelassen.

Bei neu diagnostizierten CML-Patienten in chronischer Phase wurde ein Vergleich mit der damaligen Standardtherapie Interferon alfa in Kombination mit Ara-C durchgeführt (sog. IRIS-Studie; O'Brien et al., N Engl J Med. 2003; 348:994-1004). Dabei zeigte sich Imatinib als Ersttherapie bezüglich der hämatologischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Ansprechraten überlegen. Unter Imatinib traten zudem deutlich weniger Nebenwirkungen auf. Eine Aktualisierung dieser Studiendaten nach 5 Jahren zeigte, dass die Patienten, die Imatinib als Ersttherapie erhalten und dieses auch weiterhin eingenommen hatten, eine höhere Ansprechrate aufwiesen als Patienten im Vergleichsarm (Druker BJ et al., N Engl J Med. 2006; 355:2408-2417).

Auch wenn die Behandlung mit Imatinib im Vergleich zu den vorherigen Therapieoptionen als sehr gut verträglich gilt, können Nebenwirkungen auftreten. Die Nebenwirkungen auf das Blutbild resultieren aus dem Wirkmechanismus von Imatinib. In der chronischen Phase der CML tragen die Leukämiezellen zunächst noch zur Blutbildung bei. Wenn die Leukämiezellen durch Imatinib in ihrer Vermehrung gezielt gehemmt werden, stehen nur noch die gesunden Zellen für die Blutbildung zur Verfügung.

Dieser Mangel an blutbildenden Zellen äußert sich vor allem als Neutropenie (Mangel an speziellen weißen Blutkörperchen, den sog. neutrophilen Granulozyten), Thrombozytopenie (Mangel an Blutplättchen) oder Anämie (Mangel an roten Blutkörperchen). Sobald die gesunden Zellen durch die Behandlung mit Imatinib wieder genügend Raum zum Wachsen bekommen, erholt sich die Blutbildung wieder, meist innerhalb von vier Wochen.

Die Therapie sollte möglichst unter der vollen Dosierung von mindestens 400 mg pro Tag beibehalten werden. Bei einem ausgeprägten Mangel an blutbildenden Zellen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung vorgenommen werden, bis sich die Blutbildung wieder erholt hat. Eine langfristige Dosisreduktion sollte möglichst vermieden werden, da unterhalb einer bestimmten Dosierung (300 mg pro Tag) keine Wirksamkeit mehr erzielt wird. Außerdem besteht die Gefahr, dass sich vermehrt Zellen bilden, die nicht mehr auf die Behandlung ansprechen.

Andere typische Nebenwirkungen von Imatinib sind Wassereinlagerungen (Ödeme),

Hauterscheinungen, wie z.B. Rötungen oder Ausschlag, eventuell mit Juckreiz, Muskelkrämpfe, Knochenschmerzen und Leberfunktionsstörungen. In den meisten Fällen kann durch eine symptomatische Behandlung (z.B. Gabe von Magnesium oder Trinken von Tonic-Water bei Muskelkrämpfen) oder eine vorübergehende Therapieunterbrechung eine Linderung herbeigeführt werden. Falls sich eine Dosisreduktion nicht vermeiden lässt, sollte, wie oben erwähnt, die tägliche Dosis von 300 mg nicht unterschritten und schnellstmöglich versucht werden, die ursprüngliche Dosierung von mindestens 400 mg pro Tag wieder zu erreichen.

Durch die richtige Einnahme von Imatinib lassen sich Nebenwirkungen im Magen-Darm-Bereich, wie z.B. Übelkeit, oftmals vermeiden. So sollte das Medikament zu einer größeren Mahlzeit mit einem Glas Wasser eingenommen werden. Vor allem bei höheren Dosierungen, wie z.B. 800 mg pro Tag, sollte die Dosis geteilt werden (z.B. Einnahme von jeweils 400 mg morgens und abends).

Wenn Imatinib frühzeitig als Ersttherapie eingesetzt wird, sprechen nahezu alle Patienten darauf an. Nach Möglichkeit sollte bei neu diagnostizierten CML-Patienten in chronischer Phase *nach 6 Monaten* ein „partielles zytogenetisches Ansprechen“ bzw. *nach 12 Monaten* ein „komplettes zytogenetisches Ansprechen“ erreicht sein.

Vor allem in den fortgeschrittenen Krankheitsphasen kann es aber dazu kommen, dass die Patienten von Anfang an kein Ansprechen zeigen oder im Verlauf der Therapie der Grad des Ansprechens nachlässt. Auch in der chronischen Phase ist es möglich, dass z.B. das wichtige Therapieziel des guten molekularen Ansprechens innerhalb von 12 Monaten nicht erreicht wird. Wenn dieses Therapieziel erreicht wird, ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß, dass die Krankheit über einen längeren Zeitraum nicht weiter fortschreitet. Wenn dieses Therapieziel nicht erreicht wird oder gar ein Krankheitsrückfall droht, sollte zunächst versucht werden, eine Dosiserhöhung von Imatinib vorzunehmen. Hierdurch wird häufig ein Ansprechen erzielt.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, Imatinib mit anderen Substanzen [z. B. Interferon alpha oder Cytarabin] zu kombinieren. Dies wird derzeit in klinischen Studien überprüft. Erste Ergebnisse zeigen, dass die Kombination mit Interferon hinsichtlich molekularem Ansprechen nach 12 und 24 Monaten besser sein kann.

## **DASATINIB**

Dasatinib (Sprycel®) gehört zur Gruppe der Tyrosinkinase-Hemmer und hemmt die Aktivität der BCR-ABL-Kinase und weiterer Eiweiße der Signalübertragung in der Zelle.

Die Therapie mit Dasatinib ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit einer CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise mit Imatinib-Resistenz oder –Unverträglichkeit und seit Ende 2010 für die Erstlinientherapie. Das Medikament wird in einer Dosis von 100 mg pro Tag als Tablette – unabhängig von der Mahlzeit – eingenommen (bis 140 mg in fortgeschrittenem Stadium). In der DASISION-Studie zeigte Dasatinib eine erhöhte Rate kompletter zytogenetischer und guter molekularer Remissionen zu 12 Monaten im Vergleich zu Imatinib 400 mg. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Flüssigkeitsverhalt (einschließlich Rippenfellerguss), Durchfall, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Blutungen, Erschöpfung, Übelkeit und Luftnot. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann die Dosis angepasst werden.

In mehreren Studien zeigte sich ein gutes Ansprechen bei Patienten in chronischer Phase nach Imatinib-Versagen oder Unverträglichkeit.

## NILOTINIB

Nilotinib ist seit November 2007 in der Europäischen Union unter dem Handelsnamen Tasigna® zugelassen für die Zweitlinientherapie, seit Ende 2010 auch für neu diagnostizierte Patienten. Das Medikament wird zweimal täglich eingenommen (2 x 400 mg) für Patienten mit Imatinib-Resistenz oder –Intoleranz oder 2x300 mg/Tag für Patienten nach Erstdiagnose. Nilotinib ähnelt chemisch sehr dem Imatinib. Bisherige klinische Daten zeigten, dass Nilotinib selektiver und stärker auf die BCR-ABL-Kinase wirkt als Imatinib. Im Allgemeinen haben die Patienten in den bisherigen klinischen Studien Nilotinib gut vertragen, auch wenn Imatinib wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden musste. Vor der Einnahme muss der Patient 2 Stunden nüchtern sein, danach 1 Stunde. Folgende Nebenwirkungen können unter einer Nilotinib-Therapie auftreten:

Neutropenie, Mangel an Blutplättchen, Erhöhung von Leberwerten und des Blutzuckers. Nilotinib sollte mit Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, die EKG-Veränderungen (QT-Verlängerung) zeigen oder den Herzrhythmus beeinflussende Arzneimittel einnehmen. Im Gegensatz zu Imatinib treten Flüssigkeitsansammlungen (Ödeme) seltener auf. Unter Nilotinib zeigen sich gute Ansprechraten bei Patienten in chronischer Phase nach Imatinib-Versagen oder Unverträglichkeit. In der ENESTnd Studie zeigte sich im Vergleich zu Imatinib 400mg eine Überlegenheit von Nilotinib bezüglich des Erreichens einer kompletten zytogenetischen und guten molekularen Remission nach einem Jahr bei guter Verträglichkeit.

## IMATINIB-VERSAGEN

Wenn diese Maßnahmen nicht ausreichen, kann eine Therapie mit einem der beiden Nachfolgesubstanzen von Imatinib angefangen werden: Dasatinib (Sprycel®) oder Nilotinib (Tasigna®). Erfahrungen über drei Jahre mit diesen Substanzen zeigen, dass bei den meisten Imatinib-resistenten Patienten ein gutes und anhaltendes Ansprechen erwirkt werden kann. Eine Stammzelltransplantation sollte ebenso in Erwägung gezogen werden. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit Rückfällen unter Imatinib liegt die Ursache in sogenannten Mutationen des BCR-ABL-Gens. Mutationen sind spontan auftretende Veränderungen des Erbmaterials, die dazu führen, dass Imatinib nicht mehr optimal binden kann und die mutierten Zellen einen Wachstumsvorteil haben, da sie nicht mehr so gut auf die Therapie ansprechen. Eine Untersuchung der Art der Mutation (Mutationsdiagnostik) ist bei unzureichendem Ansprechen oder Rückfällen sehr hilfreich, da dies eine gezieltere Auswahl der neuen Medikamente (Dasatinib und Nilotinib) erlaubt, die nahezu alle Mutationen (außer T315I) überwinden. Aufgrund der verschiedenen Ursachen einer Resistenz und der unterschiedlichen, z.T. altersabhängigen Therapiemöglichkeiten gibt es keine allgemeine Empfehlung in dieser Situation. Die Therapieentscheidung muss individuell getroffen und mit dem behandelnden Arzt diskutiert werden.

## WEITERE THERAPIEOPTIONEN

Zurzeit befinden sich weitere Tyrosinkinase-Hemmer (TKI) in klinischer Erprobung, sowohl nach Versagen von Imatinib und in neudiagnostizierten Patienten. **Bosutinib** wird als Tablette eingenommen, die Dosis beträgt täglich 1 x 500 mg. Hauptnebenwirkungen sind Durchfall und Erhöhung der Leberwerte. Es zeigen gute Ansprechraten nach Imatinib-Versagen. Erste Daten in der Erstlinientherapie zeigen gute Ansprechraten und eine Überlegenheit hinsichtlich des molekularen Ansprechens jedoch nicht für das zytogenetische Ansprechen (Problem des Studiendesigns).

Erste Daten aus einer Phase II-Studie mit **Ponatinib** zeigen vielversprechende Ergebnisse bei Patienten nach Versagen von  $\geq 2$  TKI oder mit der T315I-Mutation. Das Medikament kann oral eingenommen werden in der Dosis 45mg/d.

Genauere Informationen zu allen neuen Substanzen und weiteren laufenden Studien erhalten Sie über die CML-Studienzentralen in Mannheim und Jena (vgl. Anhang).

## **INTERFERON ALPHA**

Vor Einführung von Imatinib war Interferon alpha die Standardtherapie bei CML, wenn eine Stammzelltransplantation nicht möglich war.

Interferon alpha (Roferon<sup>®</sup>, Intron A<sup>®</sup>) wird aufgrund der Aktivierung des Immunsystems auch als Immunmodulator bezeichnet, wobei der genaue Wirkmechanismus jedoch bis heute nicht endgültig geklärt ist. Interferon alfa sollte täglich unter die Haut gespritzt werden. Es wird allein oder in Kombination mit Hydroxyurea oder Cytarabin angewendet. Bis zum Erreichen der optimalen Wirksamkeit können drei, manchmal auch sechs Monate vergehen. Um diese Zeit zu überbrücken, wird zur Reduktion der Zellzahlen oft parallel Hydroxyurea verabreicht. Dadurch ist es möglich, Interferon alfa niedriger zu dosieren, was die Verträglichkeit verbessert. Bei 70-80% der Patienten kann eine stabile hämatologische Remission erzielt werden. Eine dauerhafte komplette zytogenetische Remission unter Interferon alfa tritt bei 5-15% der Patienten auf. Das Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission unter Interferon alfa ist mit einer günstigen Prognose verbunden (10-Jahres-Überlebensrate 70-80%).

Nachteil der Interferon-Behandlung ist bei Anwendung als Haupttherapie die hohe Nebenwirkungsrate, die bei vielen Patienten zu einem Abbruch der Therapie bzw. zu einer Dosisreduktion führt. Typische Nebenwirkungen einer Interferon-Therapie sind grippeähnliche Symptome, Übelkeit, Gewichtsverlust und Depression. Interferon alfa wird nur in der chronischen Phase der CML eingesetzt.

Eine Weiterentwicklung von Interferon sind „pegylierte“ Interferone (Pegasys<sup>®</sup>, PegIntron<sup>®</sup>) die langsamer an den Organismus abgegeben werden und wegen dieser Langzeitwirkung nur einmal wöchentlich oder seltener gespritzt werden müssen. Die CML gehört allerdings nicht zu den zugelassenen Anwendungsgebieten der pegylierten Interferone.

In Studien wird Interferon aufgrund des immunstimulierenden Effektes gegen die CML auch in niedrigen Dosen in Kombination mit speziellen Medikamenten, wie z.B. Imatinib, erprobt.

Interferon sollte 3 Monate vor einer Stammzell-Transplantation abgesetzt werden.

## **CHEMOTHERAPIE**

Unter dem Begriff Chemotherapie versteht man eine Behandlung mit einer Gruppe von Substanzen, die alleine oder in Kombination gegeben werden können. Bei diesen Substanzen handelt es sich um sog. Zytostatika, die allgemein die Zellteilung hemmen. Dabei sind sowohl Tumorzellen, aber auch gesunde Zellen, z.B. der Magenschleimhaut, der Haarwurzeln oder des Blutsystems, betroffen (die Vermehrung der bösartigen Zellen wird allerdings stärker gehemmt als die normale Zellteilung). Daraus resultieren auch einige der häufigsten Nebenwirkungen der Chemotherapie (Übelkeit, Schleimhautentzündung, Haarausfall, niedrige Zahl an Blutplättchen oder weißen Blutkörperchen). Zum einen gibt es Zytostatika, die als Tabletten geschluckt und deren wirksame Bestandteile von der Darmschleimhaut resorbiert werden und in das Blut gelangen. Zum anderen gibt es Substanzen, die als Injektion oder Infusion verabreicht werden müssen.

Einige Beispiele von Zytostatika, die bei der CML zum Einsatz kommen, werden in den folgenden Abschnitten aufgezählt.

## HYDROXYUREA

Hydroxyurea (Litalir<sup>®</sup>, Syrea<sup>®</sup>) wird heute meist nur noch zu Beginn der CML-Behandlung und vor dem Vorliegen aller Untersuchungsbefunde eingesetzt, wenn z.B. sehr hohe Zahlen an weißen Blutkörperchen (Leukozyten) bzw. Blutplättchen (Thrombozyten) dringend eine Therapie erfordern. Da dieses Medikament die Zellteilung rasch und effektiv hemmt, tritt die Wirkung schnell ein. Innerhalb weniger Tage fallen die krankhaft erhöhten Leukozytenwerte in der Regel in den Normalbereich ab. Da Hydroxyurea relativ unspezifisch wirkt, wird der grundsätzliche Verlauf der CML kaum beeinflusst. Eine komplette zytogenetische Remission oder ein molekulares Ansprechen werden praktisch nie erreicht.

Hydroxyurea wird in Kapselform täglich eingenommen und ist gut verträglich. Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Therapie mit Hydroxyurea gehören unspezifische Symptome im Magen-Darm-Bereich und – seltener – verschiedenartige Hautveränderungen.

## BUSULFAN

Busulfan (Myleran<sup>®</sup>) wird als Ersttherapie der CML nicht mehr eingesetzt, da die Wirkung verzögert eintritt und schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können (Störungen der Knochenmarkfunktion, Lungenveränderungen). Außerdem stehen mittlerweile deutlich bessere Behandlungsoptionen zur Verfügung. Es kann ggf. Verwendung finden, wenn andere Therapieoptionen wegen Resistenz oder Unverträglichkeit ausscheiden. Aufgrund der ausgeprägten Wirkung auf das Knochenmark muss eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes erfolgen.

Bei der hochdosierten Chemotherapie im Vorfeld der allogenen Stammzelltransplantation, der sog. „Konditionierung“ (siehe unter „allogene Stammzelltransplantation“) ist die Zerstörung der Stammzellen im Knochenmark sogar erwünscht. Daher wird Busulfan nach wie vor im Rahmen der Konditionierungstherapie eingesetzt.

## CYTARABIN (CYTOSIN-ARABINOSID, ARA-C)

Cytarabin (Alexan<sup>®</sup>) ist ein Zytostatikum, welches in Kombination mit Interferon alfa (siehe oben) verwendet wird, da Hinweise bestehen, dass die Kombination von Interferon alfa und Cytarabin zu einem verbesserten zytogenetischen Ansprechen und einem längeren Überleben als die alleinige Therapie mit Interferon alpha führt.

In Studien wurde die Kombination mit Imatinib überprüft. Es konnte bisher kein Vorteil nachgewiesen werden. Eine weitere Einsatzmöglichkeit ist die fortgeschrittene Phase der CML bei Resistenz auf Tyrosinkinase-Hemmer (siehe oben).

## SONSTIGE CHEMOTHERAPEUTIKA

Neben den oben beschriebenen Substanzen gibt es noch weitere Zytostatika, deren Einsatzgebiet aber auf die fortgeschrittenen Krankheitsphasen der CML begrenzt ist. In der Blastenkrise können bei Versagen anderer Therapieoptionen ähnlich wie bei akuten Leukämien Kombinationen von Zytostatika verwendet werden (Polychemotherapie).

## **THERAPIESTOP**

In ersten Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten, die unter kontrollierten Bedingungen die Therapie pausierten weiter stabil in Remission blieben. Es handelt sich um ganz ausgesuchte Patienten. Dieses Vorgehen ist außerhalb von Studien **nicht** zu empfehlen.

## **ALLOGENE STAMMZELLTRANSPLANTATION**

Eine Heilung der CML kann (bisher) nur durch eine vollständige und dauerhafte Beseitigung der Philadelphia-Chromosom-positiven leukämischen Zellen erreicht werden. Die allogene Stammzelltransplantation (vom Familien- oder Fremdspender) stellt solch eine Behandlungsoption mit potentiell kurativem (heilendem) Charakter dar. Das Prinzip der allogenen Stammzelltransplantation besteht darin, dass gesunde Philadelphia-Chromosom-negative hämatopoetische (blutbildende) Stammzellen von einem geeigneten Spender auf den CML-Patienten übertragen werden. Vor dieser Übertragung wird das Knochenmark des Patienten durch eine Chemotherapie zerstört. Die Eignung eines Spenders wird anhand der Oberflächenmerkmale von Zellen bestimmt. Bei den weißen Blutkörperchen werden diese als humane Leukozytenantigene (HLA) bezeichnet. Diese Merkmale sollten zwischen Spender und Empfänger übereinstimmen.

Insbesondere bei ungünstigen Faktoren (z.B. hohes Alter, fortgeschrittene Erkrankung) kann diese Therapieoption mit einem hohen Sterblichkeitsrisiko verbunden sein. Außerdem kann die Lebensqualität durch die Folge- und Begleiterscheinungen der allogenen Stammzelltransplantation beeinträchtigt sein.

Jeder Patient, bei dem eine Stammzelltransplantation geplant ist, wird über alle möglichen Komplikationen, einschließlich des Risikos, im Rahmen der Transplantation zu versterben, aufgeklärt. Diese Tatsache muss bei einer Entscheidung für oder gegen diese Behandlungsmethode berücksichtigt werden. Neuere Ergebnisse zeigen, dass die Risiken abgenommen haben.

Je mehr sich die HLA-Merkmale von Spender und Empfänger unterscheiden, desto größer ist die Gefahr, dass es zu Abstoßungsreaktionen kommt. Eine optimale HLA-Übereinstimmung liegt häufig bei Geschwistern vor, aber auch bei Fremdspender-Transplantationen sind die Resultate mittlerweile sehr gut. Heutzutage besteht die Möglichkeit, weltweit in Knochenmarkspenderregistern nach einem passenden nichtverwandten Spender zu suchen. Die Wahrscheinlichkeit, einen geeigneten Fremdspender zu finden, beträgt ca. 80%.

Als Quelle für die Stammzellen des Spenders kann peripheres Blut oder Knochenmark verwendet werden. In der Mehrzahl der Fälle werden in Deutschland Stammzellen transplantiert. Da Stammzellen normalerweise im peripheren Blut nicht in ausreichender Menge vorkommen, müssen die Stammzellen des Spenders durch einen sog. Wachstumsfaktor (G-CSF) ins Blut ausgeschwemmt werden.

Vor der eigentlichen Stammzelltransplantation wird bei dem Patienten eine so genannte Konditionierungstherapie durchgeführt, die aus einer hochdosierten Chemotherapie oder aus einer Kombination von Ganzkörperbestrahlung und Chemotherapie besteht. Die klassische Konditionierungstherapie soll zwei wesentliche Zwecke erfüllen. Zum einen soll das Immunsystem des Empfängers unterdrückt werden, um das Anwachsen der Spenderzellen zu ermöglichen und eine Abstoßung zu verhindern. Zum anderen soll die erkrankte Blutbildung (Hämatopoese) des CML-Patienten unwiderruflich abgetötet werden.

Aufgrund der hohen Aggressivität kann die Konditionierungstherapie mit Nebenwirkungen,

wie z.B. Übelkeit, Erbrechen und Haarausfall, einhergehen. Auch können sich die Finger- und Fußnägel ablösen. Aufgrund der Unterdrückung des körpereigenen Immunsystems besteht zudem ein stark erhöhtes Infektionsrisiko, so dass der Patient im Krankenhaus in einer Abteilung mit speziellen Sicherheitsvorkehrungen untergebracht werden muss.

Nach der Übertragung der Stammzellen muss der Patient noch ungefähr vier Wochen in der Klinik bleiben, da das Immunsystem weiterhin gravierend geschwächt ist. Zur Verhinderung oder Bekämpfung möglicher Infektionen werden in dieser Zeit Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum verabreicht. Außerdem erhält der Patient Medikamente gegen Viren und Pilze. Aufgrund der verringerten Blutbildung sind Bluttransfusionen unerlässlich. Gegen Ende des ersten Monats dürfen die meisten Patienten die Klinik verlassen. Ihr Immunsystem ist allerdings weiterhin geschwächt und wird sich erst in der darauf folgenden Zeit, die bis zu zwei Jahren dauern kann, normalisieren.

Sollten sich nach der Behandlung noch Leukämiezellen im Körper befinden bzw. neu bilden (z.B. bei einem Rückfall), können diese durch die Abwehrzellen des Spenders erkannt und vernichtet werden (Transplantatgegen-Leukämie- oder Graft-versus-Leukemia/GvL-Effekt).

Neben diesem gewünschten Effekt besteht auf der anderen Seite die Möglichkeit, dass sich die Immunzellen des Spenders gegen gesunde Zellen des Empfängers richten und im Körper des CML-Patienten schwere Schäden anrichten (Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion; Graft-versus-Host-Disease; GvHD). Die hieraus resultierenden Symptome können akut innerhalb von wenigen Tagen oder Wochen oder chronisch nach Monaten auftreten. Am häufigsten sind die Haut (Rötungen), der Magen-Darm-Trakt (Durchfälle) und die Leber (Funktionsstörungen) betroffen. Durch den Einsatz von Medikamenten, die das Immunsystem unterdrücken, können diese Nebenwirkungen vermindert werden.

Weiterhin besteht nach einer Stammzelltransplantation grundsätzlich auch die Gefahr einer Abstoßungsreaktion des Transplantates. Hierbei kommt es zu einer Zerstörung der Stammzellen des Spenders durch die T-Lymphozyten des Empfängers. Dies kann oft mit immunsuppressiven (die Immunabwehr unterdrückenden) Substanzen verhindert werden. Eine weitere mögliche Komplikation einer Stammzelltransplantation ist das Transplantatversagen. Hiervon spricht man, wenn die Stammzellen des Spenders nicht „anwachsen“ und ihre blutbildende Rolle nicht übernehmen. Dies kann z.B. durch eine ungenügende Anzahl transfundierter Spenderzellen bedingt sein oder durch die – durch Vorbehandlungen hervorgerufenen – Veränderungen im Knochenmarkmilieu.

Es wird versucht, das Nebenwirkungs- und Sterblichkeitsrisiko einer Transplantation zu minimieren, indem die Dosis der Konditionierungstherapie reduziert wird („reduced intensity conditioning“ – RIC). In diesem Fall überlässt man es den Immunzellen des Spenders, die Leukämiezellen durch den GvL-Effekt zu beseitigen. In einer Auswertung der CML IV-Daten zeigte sich kein Unterschied bezüglich dieses Vorgehens.

## **AUTOLOGE STAMMZELLTRANSPLANTATION**

In den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden Verfahren entwickelt, eigene gesunde Stammzellen zu aktivieren, aus dem Blut zu isolieren und nach einer höher dosierten Chemotherapie dem Patienten zurückzugeben. Diese sogenannte „autologe Stammzelltransplantation“ hat ihren Stellenwert bei der CML heute verloren.

## **STRAHLENTHERAPIE**

Die Strahlentherapie wird nur selten eingesetzt, um z.B. die Beschwerden durch eine sehr stark vergrößerte Milz zu mildern.

## MEDIKAMENTÖSE THERAPIE ODER STAMMZELLTRANSPLANTATION?

In der **chronischen** Phase der CML ist die Gabe eines TKI die Erstlinientherapie der Wahl. Eine generelle Empfehlung ist von Experten noch nicht ausgesprochen. Eine allogene Stammzelltransplantation sollte aber unbedingt nach Versagen der Standardtherapie bzw. Scheitern der Zweitlinientherapie in Erwägung gezogen werden. Bei **fortgeschrittener** Phase der CML ist die allogene Stammzelltransplantation bei geeigneten Patienten auch als Erstlinientherapie zu erwägen. Für ältere CML-Patienten ist eine allogene Stammzelltransplantation meist keine Option.

Eine aktuelle Analyse der CML-Studiengruppe zeigt, dass das Überleben für Patienten nach Transplantation und Patienten unter Therapie mit Tyrosinkinase-Hemmern gleich ist (Saußele et al., Blood 2010). Transplantiert wurden Patienten in erster **chronischer** Phase mit (34 Patienten) oder ohne (19 Patienten) Imatinibversagen. Diese Patienten wurden in einer sog. „matched-pair-Analyse“ (s.u.) mit 106 nicht-transplantierten Patienten in erster chronischer Phase verglichen. Die transplantierten Patienten hatten alle vor der Transplantation Imatinib bekommen. Die nicht-transplantierten Patienten wurden alle mit Imatinib und vier bereits mit einer der Nachfolgesubstanzen behandelt. (In einer matched-pair-Analyse werden Paare gebildet, die nach bestimmten Kriterien zueinander passen. In dieser Auswertung wurden neben dem Krankheitsstadium das Alter, das Geschlecht und das Krankheitsrisiko passend gewählt.)

### Bedeutung der Therapietreue (Compliance)

Die CML ist eine Leukämieform, die heutzutage gut behandelbar ist. Deshalb hat die Überlebenschance nach Diagnosestellung einer CML bei dauerhafter, adäquater und kontrollierter Therapie in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Um den Therapieerfolg nicht zu gefährden, ist es besonders wichtig, die verordneten Medikamente regelmäßig zu nehmen. Die Medikamente sollten auf keinen Fall ohne Rücksprache mit dem Arzt abgesetzt oder in einer verringerten Dosierung eingenommen werden.

In diesem Zusammenhang spricht man von Therapietreue (Compliance). Gründe für eine schlechte Therapietreue können z.B. Nebenwirkungen, Urlaub, ein sehr gutes Ansprechen oder schlicht das Vergessen der Einnahme sein. Betroffene sollten mit ihrem behandelnden Arzt über Therapietreue sprechen und gemeinsam Einnahmeroutinen entwickeln, bei denen z.B. der Lebensgefährte oder ein Verwandter mit eingebunden wird.

Eine schlechte Therapietreue kann schwerwiegende Konsequenzen haben, indem es z.B. unbeabsichtigt zu einer Bildung von Resistenzen und einem Krankheitsrückfall kommt. Der direkte Zusammenhang von regelmäßiger Einnahme der Medikation und Therapieerfolg bzw. Therapieversagen konnte u.a. in der sog. ADAGIO-Studie und in einer englischen Studie nachgewiesen werden.

Auch wenn ein sehr gutes Ansprechen z.B. unter einer Therapie mit Imatinib erzielt wurde und die Krankheit selbst mit den empfindlichsten PCR-Methoden nicht mehr nachweisbar ist, sollte die Therapie unbedingt fortgesetzt werden. Auch bei einem „negativen“ PCR-Befund können sich noch bis zu eine Million Leukämiezellen im Körper befinden und einen Rückfall bewirken. Eine gute Therapietreue ist somit ein entscheidender Faktor für den Therapieerfolg.

### Zeugungsfähigkeit, Schwangerschaft

Imatinib und die neuen Tyrosinkinase-Hemmer Dasatinib und Nilotinib hemmen zusätzlich zum BCR-ABL weitere Tyrosinkinasen, die für die embryonale Entwicklung eine Rolle spielen, z.B. c-kit. Aus diesem Grunde sollten Patientinnen unter Therapie mit diesen Substanzen keinesfalls schwanger werden, wenn die Fortführung der Therapie für sie lebenswichtig ist. Da der Einfluss der Tyrosinkinase-Hemmer auf die Bildung und Reifung

von Spermien noch nicht 100%ig bekannt ist, wird männlichen Patienten empfohlen, keine Kinder zu zeugen.

Nach der hochdosierten Chemotherapie vor einer allogenen Stammzelltransplantation ist eine Zeugung bzw. Schwangerschaft in der Regel nicht mehr möglich. Aus diesen Gründen wird jungen männlichen Patienten mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung VOR Therapiebeginn eine Gefrier-Konservierung von Spermia empfohlen, das später im Rahmen einer künstlichen Befruchtung verwendet werden kann. Dies kann in der Regel in urologischen Kliniken mit andrologischen Abteilungen erfolgen. Nur in seltenen Fällen muss die Therapie wegen sehr hoher Leukozytenzahlen mit der Gefahr einer Verstopfung kleiner Blutgefäße unverzüglich beginnen, und es verbleibt keine Zeit für entsprechende vorbereitende Maßnahmen.

### **Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten**

Unter Stoffwechselwegen versteht man die Auf-, Ab- und Umbauprozesse von Medikamenten im Körper, bis der Wirkstoff sein Ziel erreicht. CML-Medikamente wie Imatinib, Dasatinib und Nilotinib werden über den sogenannten „CYP3A4“-Stoffwechselweg abgebaut. Andere Medikamente, die ebenfalls in diesem Stoffwechselweg agieren, können kritische Wechselwirkungen mit der CML-Therapie oder unerwünschte Nebenwirkungen haben. Wechselwirkungen können in Kombination mit manchen dieser Medikamente beispielsweise dazu führen, dass die Konzentration von einem oder mehreren Medikamenten im Blut steigt oder sinkt, dass die Leber stärker belastet wird, die Blutgerinnung beeinflusst wird oder die Gefahr von Herzrhythmusstörungen steigt. Auch pflanzliche Arzneimittel (z.B. Johanniskraut) oder manche Lebensmittel (z.B. Grapefruit) können die Blutspiegel von CML-Medikamenten auf unvorhersehbare Weise stark beeinflussen. Viele Kräuter zeigen Wechselwirkungen mit Tyrosinkinase-Hemmern.

Wenn zusätzliche Medikamente neben der CML-Therapie eingenommen werden müssen, kann erwogen werden, die Dosen entsprechend anzupassen oder ein anderes, ähnliches Medikament zu verwenden, das einen anderen Stoffwechselweg benutzt. Wegen der möglichen Wechselwirkungen ist es unbedingt notwendig, mit dem behandelnden Arzt zu sprechen, bevor neben der CML-Therapie mit der Einnahme von anderen Medikamenten, inklusive pflanzlichen Wirkstoffen, begonnen wird.

## **Anhang**

### **LEUKÄMIE-ONLINE e.V.**

Leukämie-Online e.V. ist eine unabhängige deutschsprachige Wissens- und Kommunikationsplattform zum Thema Leukämie. Diese wird von Patienten ehrenamtlich betrieben und ist gemeinnützig. Das Angebot fördert aktive, informierte und selbstbestimmte Patienten durch umfangreiche Informationen über die neuen Möglichkeiten in der Behandlung von Leukämie. Die Plattform ist sehr interaktiv: Bei Leukämie-Online kann jeder in Foren (u.a. zu CML) Fragen stellen und Antworten geben sowie Artikel, gute Bücher, Web-Links und Veranstaltungstermine veröffentlichen.

[www.leukaemie-online.de](http://www.leukaemie-online.de), E-Mail: [info@leukaemie-online.de](mailto:info@leukaemie-online.de)

### **DEUTSCHE CML-STUDIENGRUPPE**

Dieser Ratgeber wendet sich an Betroffene und ihre Familien. Er soll über die klinischen Symptome aufklären und Hinweise zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen geben. In allen Fällen ist es wichtig, den individuellen Therapieplan am Beginn der Erkrankung aufzustellen und nichts „auf die lange Bank“ zu schieben. Häufig gibt es mehrere

Therapieoptionen. Bedingt durch die rasche Entwicklung der medikamentösen Therapie und der Transplantationsmedizin ist nicht immer bekannt, welches die beste Option in einer bestimmten Situation ist. Aus diesem Grunde gibt es in den deutschsprachigen Ländern Studiengruppen zu den einzelnen Leukämieformen. In der Deutschen CML-Studiengruppe kooperieren Ärzte, die sich intensiv mit dieser Erkrankung und ihren Behandlungsmöglichkeiten beschäftigen. Sie konzipieren klinische Studien, in denen die möglichen Therapieverfahren verglichen werden. Diese Studien bieten Gewähr, dass neue Konzepte rasch allen Patienten durch eine bundesweite Zusammenarbeit der CML-Studienzentralen in Mannheim und Jena mit ärztlichen Kollegen aus Universitätskliniken, Krankenhäusern und mit niedergelassenen Hämatologen/Onkologen zugänglich gemacht werden. Durch die Teilnahme an diesen Studien können Sie sicher sein, eine optimale Diagnostik und eine dem Stand der medizinischen Wissenschaften angepasste Therapie zu erhalten. Sie, als Patient, tragen außerdem dazu bei, neue Erkenntnisse zu gewinnen, die zukünftigen Patienten mit CML zugute kommen. Ein Forum zum raschen Austausch der diagnostischen und therapeutischen Erfahrungen und zur Bündelung des Expertenwissens für Ärzte und Patienten ist das Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“, das sich mit allen Leukämietypen, d.h. natürlich auch der CML, beschäftigt. Die Geschäftsstelle des Kompetenznetzes befindet sich wie die CML-Studienzentrale in der III. Medizinischen Klinik Mannheim der Universität Heidelberg, so dass kurze Wege für die Vernetzung und Weitergabe neuer Erkenntnisse vorhanden sind. Das Kompetenznetz erreichen Sie unter folgender Internetseite:

[www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)

Hier können Sie weitere Informationen erhalten. Natürlich können diese Internet-Seite und diese Broschüre den persönlichen Kontakt mit dem Arzt Ihres Vertrauens nicht ersetzen. Das Konzept des deutschen Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“ wurde seit 2004 auch auf europäische Ebene ausgedehnt. Seitdem gibt es das „European LeukemiaNet“ mit Unterstützung der Europäischen Union, in dem mehr als 1000 ausgewiesene Wissenschaftler in 24 Ländern europaweit zusammenarbeiten im Kampf gegen Leukämie. Die Internetseite ist unter folgender Adresse abrufbar:

[www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org)

Die Zentrale des „European LeukemiaNet“ befindet sich ebenfalls in Mannheim. Als Ansprechpartner der CML-Studienzentrale, des Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“ sowie des „European LeukemiaNet“ stehen Ihnen kompetente Ärzte unter den auf der folgenden Seite angegebenen Adressen zur Verfügung.

CML-Studienzentrale  
Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“ , European LeukemiaNet  
III. Medizinische Klinik , Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg  
Pettenkoferstr. 22 , 68169 Mannheim  
Tel.: 0621 383-6952  
Fax: 0621 383-6969  
E-Mail: [cml.studie@urz.uni-heidelberg.de](mailto:cml.studie@urz.uni-heidelberg.de)

Konsultationszentrum CML  
Abteilung Hämatologie/Onkologie  
Klinik für Innere Medizin II  
Universitätsklinikum Jena  
Erlanger Allee 101 , 07740 Jena  
Tel.: 03641 932-4201  
Fax: 03641 932-4202  
E-Mail: [cml@med.uni-jena.de](mailto:cml@med.uni-jena.de)