

Chronische myeloische Leukämie

Heilung durch medikamentöse Therapie?

Die chronische myeloische Leukämie (CML) stellt biologisch, diagnostisch und therapeutisch ein Modell neoplastischer Erkrankungen dar. Die BCR-ABL-Genfusion sowie der mehrstufige Verlauf mit der therapeutisch gut zu beeinflussenden chronischen Phase, der Akzelerations- und der Blastenphase ermöglichen die Übertragung molekularzytogenetischer Erkenntnisse in die klinische Anwendung.

Bis zum Ende des 20. Jahrhunderts wurden bei CML neben der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) v. a. Hydroxycarbamid und Interferon alpha (IFN) eingesetzt. Mit IFN wurden erstmals zytogenetische Remissionen mit verbesserter Prognose erreicht. Mit Imatinib konnte in allen Prognosegruppen und in jedem Alter eine deutliche Überlegenheit gegenüber einer IFN-basierten Therapie beobachtet und das langfristige Überleben von CML-Patienten erheblich verbessert werden [16].

In Deutschland erkranken jährlich etwa 1200 Patienten an CML. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Die Krankheit kommt in allen Altersgruppen vor; der Erkrankungsgipfel liegt bei 55–60 Jahren. Zurzeit beträgt die jährliche Mortalität von CML-Patienten ca. 1,5%. Somit steigt die Prävalenz der Erkrankung bei konstanter Inzidenz von etwa 1,5/100.000 stetig an [16, 37].

Klinisches Erscheinungsbild

Die CML ist eine klonale myeloproliferative Erkrankung einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle. Vor Einsatz der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) war in der Regel ein dreistufiger Krankheitsverlauf zu beobachten. Die Erkrankung beginnt mit einer chronischen Phase, geht dann über in die akzelerierte Phase und endet schließlich in der Blastenkrise, einer unbehandelt tödlich verlaufenden akuten Leukämie.

Die chronische Phase der CML ist durch eine Leukozytose mit kontinuierlicher Linksverschiebung und graduell unterschiedlich ausgeprägter Splenomegalie gekennzeichnet. Häufig liegt eine Anämie vor. Die Thrombozytenzahl ist oft erhöht, kann jedoch auch normal oder erniedrigt sein. Bei früher Diagnose ist die CML häufig asymptomatisch. Initialsymptome können Abgeschlagenheit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen oder Oberbauchbeschwerden bei Milzvergrößerung sein. Ein Hyperviskositätssyndrom durch massiv vermehrte Leukozyten geht oft mit kardialen, pulmonalen oder zerebralen Durchblutungsstörungen oder einem Priapismus einher.

Diagnostik

Zur Sicherung der Diagnose und zur Abgrenzung gegenüber anderen myeloproliferativen Neoplasien wird vor Therapiebeginn eine Beckenkampfpunktion mit zytologischer und histologischer Untersuchung des Knochenmarks durchge-

führt. Typische Veränderungen sind vermehrte Zelldichte, massive Steigerung und kontinuierliche Linksverschiebung der Myelopoese, Basophilie und Eosinophilie der Vorstufen und eine Vermehrung seblauer Histiocyten. Die Megakaryozyten sind häufig vermehrt, klein und oligoploid. Die initiale Knochenmarkfibrose ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert.

» Bei über 90% der CML-Patienten liegt eine spezifische Chromosomenaberration vor

Bei über 90% der CML-Patienten liegt eine spezifische Chromosomenaberration vor: die Translokation t(9;22)(q34;q11) mit dem charakteristischen Philadelphia-Chromosom (Ph), 22q⁻. Durch die Translokation wird das Gen der Abelson- (ABL-)Tyrosinkinase in die Region des Breakpoint-Cluster-Region- (BCR-) Gens eingefügt. Es entsteht ein Fusionsprotein, BCR-ABL, mit konstitutiver Tyrosinkinaseaktivität. Die BCR-ABL-Fusion wird auf mRNA-Ebene durch eine Multiplex-PCR (Multiplex-Polymerasekettenreaktion) zur gleichzeitigen Erfassung aller BCR-ABL-Varianten (Fusionen der BCR-Exone e13 oder e14 mit dem ABL-Exon a2: e13a2 oder e14a2 oder atypischer Varianten: e1a2, e6a2, e13a3, e14a3, e19a2) und von BCR-Transkripten als interne Kontrolle nachgewiesen. Die initiale Bestimmung des dominierenden BCR-ABL-Transkripts ist wesentlich für eine

Tab. 1 Monitoring des Ansprechens auf Tyrosinkinaseinhibitoren. (Nach [2])

Untersuchung	Untersuchungszeitpunkte				
	Diagnose	Innerhalb der ersten 3 Monate	Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Später
Hämatologisch	X	Alle 2 Wochen bis zur CHR	X	X	Alle 3 Monate Wenn klinisch erforderlich
Zytogenetisch	X		X	X	Alle 6 Monate bis zur CCyR Bei V.a. TKI-Resistenz Bei unklarer Zytopenie
Molekular	X (Multiplex-PCR)		X (Q-RT-PCR)	X (Q-RT-PCR)	Alle 3 Monate bis zur MMR, dann alle 3–6 Monate Nach Absetzen (Studie): – Alle 4 Wochen im 1. Halbjahr – Alle 6 Wochen im zweiten Halbjahr – Danach alle 3 Monate

CHR komplette hämatologische Remission, CCyR komplette zytogenetische Remission, TKI Tyrosinkinaseinhibitor, MMR majore (gute) molekulare Remission.

Tab. 2 Definition des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens. (Nach [2, 8])

Methode	Remission	Abkürzung	Parameter
Hämatologisch	Komplett	CHR	– Leukozyten <10/nl – Basophile <5% – Keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten im Differenzialblutbild – Thrombozyten <450/nl – Milz nicht tastbar
Zytogenetisch	Komplett	CCyR ^a	Keine Ph ⁺ -Metaphasen
	Partiell	PCyR ^a	1–35% Ph ⁺ -Metaphasen
	Minor	mCyR	36–65% Ph ⁺ -Metaphasen
	Minimal	minCyR	66–95% Ph ⁺ -Metaphasen
	Keine	Keine CyR	>95% Ph ⁺ -Metaphasen
Molekular	Major	MMR	BCR-ABL-Transkripte (IS) ^b ≤0,1% ^c
	Tief	MR ⁴	BCR-ABL-Transkripte ≤0,01%
	Tief	MR ^{4,5}	BCR-ABL-Transkripte ≤0,0032%

^aPCyR und CCyR bilden gemeinsam das majore zytogenetische Ansprechen (MCyR). ^bFür eine standardisierte Bestimmung des molekularen Ansprechens wird ein Konversionsfaktor für jedes Labor empfohlen, um das Ergebnis nach dem internationalen Standard (IS) ausdrücken zu können. ^cQuotient von BCR-ABL zum Kontroll-Gen <0,1% nach dem internationalen Standard.

Tab. 3 Definition des unzureichenden Ansprechens und der Resistenz auf Tyrosinkinaseinhibitoren

Zeit nach Beginn der TKI-Therapie (Monate)	Ansprechen	
	Hämatologische und zytogenetische Kriterien	PCR-Kriterien
3	Keine CHR, keine CyR	
6	>35% Ph ⁺ , keine PCyR	>10% BCR-ABL (IS)
12	>0% Ph ⁺ , keine CCyR	>1% BCR-ABL (IS)
18		>0,1% BCR-ABL (IS)
Jeder Zeitpunkt	Verlust der CHR Verlust der CCyR Mutationen mit komplettem Verlust der TKI-Wirkung Klonale Evolution	– Verlust der MMR – Andere Mutationen mit reduzierter TKI-Bindung

PCR Polymerasekettenreaktion, CCyR komplette zytogenetische Remission, CHR komplette hämatologische Remission, IS internationaler Standard, MMR majore (gute) molekulare Remission, PCyR partielle zytogenetische Remission, TKI Tyrosinkinaseinhibitoren, Ph Philadelphia-Chromosom.

zuverlässige Verlaufskontrolle unter Therapie (■ Tab. 1, [7, 8]).

Prognose

Klinische Prognosescores

Die bisher gebräuchlichen Prognoseparameter Sokal- und Hasford- (Euro-)Scores wurden vor der TKI-Ära entwickelt. Deshalb wurde im Rahmen eines Registers der „European Treatment and outcome Study“ (EUTOS) von 2060 Patienten unter Erstlinientherapie mit Imatinib ein neuer Score etabliert und validiert [14]. Der EUTOS-Score nutzt den Anteil der Basophilen im peripheren Blut und die Milzgröße zum Diagnosezeitpunkt zur Vorhersage der Chance des Erreichens einer kompletten zytogenetischen Remission (CCyR). Die Fünfjahresüberlebensraten unterschieden sich zwischen Niedrig- und Hochrisikopatienten ebenfalls deutlich (90% vs. 82%).

EUTOS-Score = % Basophile im peripheren Blut • 4 + Milzgröße in cm unter dem Rippenbogen • 7

Das Risiko, keine CCyR zu erreichen, ist hoch bei einem Score >87 und niedrig bei einem Score ≤87 Punkten.

Molekularzytogenetische Befunde

Zytogenetische Zusatzaberrationen zum Diagnosezeitpunkt können prognostisch relevant sein, wenn es sich um sog. „Major-Route“-Aberrationen handelt [+8, +19, +Ph, iso(17q)]. Das Vorliegen atypischer t(9;22)-Translokationen unter Beteiligung weiterer Chromosomen ist prognostisch und therapeutisch nicht relevant [10].

Prognostisch wegweisend sind außerdem verlaufsabhängige Parameter, z. B. das Erreichen eines BCR-ABL-Werts <10%, <1% und <0,1% nach 3–6, 12 bzw. 18 Monaten sowie einer CCyR nach 12 Monaten TKI-Therapie (■ Tab. 2, 3).

Therapie

Imatinib 400 mg/Tag war bis zur Publikation der Daten zur Therapieoptimierung

der alleinige Standard für die Erstlinientherapie aller CML-Patienten in chronischer Phase. Die Überlegenheit von Imatinib über IFN wurde in der „International Randomized Study of Interferon and STI571“ (IRIS-Studie) belegt. Das Siebenjahresüberleben unter Imatinib-Therapie betrug 86%. Es ist davon auszugehen, dass die jährliche CML-bedingte Mortalität ca. 0,5–1% und die Sterberate an CML-unabhängigen Ursachen ebenfalls 1% beträgt [9, 22, 35]. Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen unter Imatinib-Therapie waren Neutropenie (14%), Thrombozytopenie (8%), Anämie (3%) sowie eine erhöhte Aktivität der Transaminasen (5%). Diese traten am häufigsten in den ersten beiden Jahren unter der Imatinib-Therapie auf. Leichte Nebenwirkungen wie Muskelkrämpfe oder Flüssigkeitsretention mit periorbitalen Ödemen sollten konsequent symptomatisch behandelt werden, um die Langzeitcompliance zu erhalten.

Zweitgenerationsinhibitoren

Nach dem Erfolg von Imatinib wurden weitere TKI entwickelt. Nilotinib wirkt BCR-ABL-spezifischer, inhibiert wie Imatinib auch die Tyrosinkinase PDGFR und KIT und zeigt eine bessere zelluläre Bioverfügbarkeit. Dasatinib ist ein Multikinaseinhibitor mit Wirkung auf ABL, SRC, PDGFR und KIT. In der Erstlinientherapie zeigten sowohl Nilotinib als auch Dasatinib gegenüber Imatinib eine deutlich verbesserte Effektivität mit höheren Raten und rascherem Eintritt zytogenetischer und molekularer Remissionen. Bosutinib ist ebenfalls ein SRC/ABL-Inhibitor ohne signifikante Wirksamkeit gegenüber den PDGF-Rezeptoren und KIT [42].

In der ENESTnd-Studie war Nilotinib in 2 Dosierungen (2×300 und 2×400 mg/Tag) bezüglich des zytogenetischen und molekularen Ansprechens sowie der Verträglichkeit Imatinib 400 mg/Tag überlegen. Nilotinib 2×300 mg/Tag wurde wegen der besseren Verträglichkeit im Vergleich zur höheren Dosis als Erstlinientherapie der CML zugelassen. Nach 3-jähriger Verlaufsbeobachtung zeigte sich eine signifikante Reduktion der Progressionsraten zur akzelerierten Phase und Blasten-

Onkologie 2012 · 18:1105–1114 DOI 10.1007/s00761-012-2352-5
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

A. Hochhaus · T. Ernst · J. Ziermann · E. Eigendorff · P. La Rosée

Chronische myeloische Leukämie. Heilung durch medikamentöse Therapie?

Zusammenfassung

Die Aufklärung der molekularen Pathogenese der chronischen myeloischen Leukämie (CML) und die Einführung von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) haben die Prognose dieser Krankheit erheblich verbessert. Aufgrund der Therapieerfolge der CML nimmt die Prävalenz stetig zu. Blastenkrisen treten mit einer Inzidenz von 1–2% pro Jahr auf; ihre Behandlungsmöglichkeiten sind begrenzt. Zur optimalen Therapie der CML gehört neben der Anwendung moderner Therapien die Nutzung standardisierter molekularzytogenetischer Überwachungsmethoden. Die Anwendung der Zweitgenerations-TKI als Erstlinientherapie erbringt rasche und tiefe molekulare Remissionen mit der besten Chance, die Therapie nach einigen Jahren im Rahmen von Studien beenden zu können. Die CML tritt in

allen Altersgruppen auf. Bei einem medianen Alter von 55–60 Jahren sind die Therapien von Kindern und jungen Erwachsenen sowie von älteren Patienten mit Komorbiditäten besondere Herausforderungen. Umfassende Information der Patienten und ihrer Familien über die Art der Erkrankung, die Bedeutung der kontinuierlichen dosisgerechten Medikamenteneinnahme sowie regelmäßige Mitteilung des erreichten zytogenetischen und molekularen Therapieansprechens sind Schlüsselfaktoren für eine optimale Compliance.

Schlüsselwörter

BCR-ABL · Tyrosinkinaseinhibitoren · Interferon alpha · Stammzelltransplantation · Compliance

Chronic myeloid leukemia. Cure by drug therapy?

Abstract

Elucidation of the pathogenesis of chronic myeloid leukemia (CML) and the introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKI) has transformed this disease from being invariably fatal to being the type of leukemia with the best prognosis. However, blast crises occur in 1–2% of patients per year. Treatment options for blast crises are limited and survival is short. Due to the overall therapeutic success the prevalence of CML is gradually increasing. Optimal management of this disease includes access to modern therapies and standardized surveillance methods for all patients. The first line use of second generation TKIs provides the best chance to achieve fast and deep responses with the potential to eventually discontinue therapy. Standardized

laboratory methods are required to provide optimal surveillance according to current recommendations. Comprehensive information on the nature of the disease, the urgent need for day by day drug intake using the appropriate dosages and timely communication of efficacy data are key factors for optimal compliance. All age groups are affected by CML but despite a median age of 55–60 years, particular challenges are the management of the disease in children, young adults and elderly patients with co-morbidities.

Keywords

BCR-ABL · Tyrosine kinase inhibitors · Interferon alpha · Stem cell transplantation · Compliance

krise und ein verringertes Auftreten von resistenzverursachenden Mutationen innerhalb der BCR-ABL-Tyrosinkinase-domäne. Tiefe molekulare Remissionen (MR⁴ – BCR-ABL <0,01% und MR^{4,5} – BCR-ABL <0,0032%) wurden unter Nilotinib signifikant häufiger beobachtet als unter Imatinib. Die Imatinib-typischen Nebenwirkungen Flüssigkeitsretention und Muskelkrämpfe traten unter Nilotinib seltener auf. Nilotinib kann aber eine vorbestehende hyperglykämische Stoffwechsellage verschlechtern [28, 38].

Dasatinib 100 mg/Tag wurde in der DASISION-Studie mit Imatinib 400 mg/Tag verglichen. Auch in dieser Studie konnte eine Reduktion Imatinib-typischer Nebenwirkungen unter Dasatinib dokumentiert werden. Häufiger traten unter Dasatinib Pleuraergüsse und Thrombozytopenien auf. Zytogenetische und molekulare Remissionen wurden unter Dasatinib rascher und häufiger beobachtet als unter Imatinib. Dies war verbunden mit einer geringeren Progressionsra-

te unter Dasatinib im Vergleich zu Imatinib [25, 27].

In der BELA-Studie wurde Bosutinib 500 mg/Tag mit Imatinib 400 mg/Tag bei neu diagnostizierten CML-Patienten verglichen. Bezüglich des Erreichens einer CCyR nach 12 Monaten wurde kein signifikanter Vorteil von Bosutinib gegenüber Imatinib beobachtet. Die häufigsten Bosutinib-Nebenwirkungen waren vorübergehender Durchfall und Lebertoxizität mit frühem Absetzen der Therapie. Auch mit Bosutinib wird das molekulare Ansprechen schneller als mit Imatinib erreicht und ein Schutz vor früher Progression erzielt [6].

Die höhere Rate zytogenetischer und molekularer Remissionen im Vergleich zu Imatinib führte für Nilotinib und Dasatinib zur Erstliniengenehmigung für die Therapie der CML. Häufige Imatinib-abhängige Nebenwirkungen konnten durch Zweitgenerations-TKI verringert werden. Allerdings können die Daten der 3 Analysen nicht direkt miteinander verglichen werden, da die Studien verschiedene Prüfstrukturen, Hauptziele sowie Definitionen von Ansprechkriterien und Endpunkten hatten. Wichtigste gemeinsame Ergebnisse der Studien sind der Schutz vor fortgeschrittener Erkrankung, raschere und tiefere molekulare Remissionen über alle Risikostufen und bessere Verträglichkeit von Nilotinib und Dasatinib im Vergleich zu Imatinib. Tiefere molekulare Remissionen bieten die Aussicht, die Therapie in der Zukunft bei einer größeren Patientengruppe vollständig und sicher abbrechen zu können („funktionelle Heilung“). Bosutinib ist in Europa noch nicht für die Behandlung bei CML zugelassen.

Optimierung der Imatinib-Dosierung

Eine erhöhte Imatinib-Dosis konnte die Remissionsrate von Patienten mit suboptimalem Ansprechen verbessern. Die deutsche CML-IV-Studie untersuchte in einem 4-armigen randomisierten Vergleich mit 1014 Patienten die Effektivität von Imatinib in der Standarddosis von 400 mg/Tag gegen Hochdosis-Imatinib, welches verträglichkeitsadaptiert angepasst wurde, und Imatinib plus IFN und Imatinib plus Ara-C [17]. Unter der adap-

tierten Hochdosistherapie (mediane Dosis 628 mg/Tag) betrug die Rate der guten (majoren) molekularen Remission (MMR, BCR-ABL $\leq 0,1\%$) nach 12 Monaten 59% gegenüber 44% unter der Standarddosis. Unabhängig vom Therapieverfahren zeigten Patienten mit MMR nach 12 Monaten ein besseres progressionsfreies und Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit BCR-ABL-Werten $>1\%$, nicht aber zu Patienten mit BCR-ABL-Werten zwischen 0,1 und 1% [13]. Die Ergebnisse unterscheiden sich von der TOPS-Studie, die 400 mg Imatinib mit 800 mg Imatinib verglich [5]. Der Vergleich beider Studien zeigt die Notwendigkeit der Dosisanpassung der Hochdosistherapie bei imatinibinduzierten Nebenwirkungen.

Kombination mit Interferon alpha

In der französischen SPIRIT-Studie wurden Patienten mit CML in chronischer Phase nach Diagnosestellung zwischen den 4 Therapiearmen Imatinib 400 mg/Tag oder 600 mg/Tag sowie Imatinib in Kombination mit Ara-C oder pegyliertem Interferon alpha-2a randomisiert [36]. Nach 12 Monaten war das zytogenetische Ansprechen innerhalb der 4 Gruppen ähnlich. Die Rate des molekularen Ansprechens (MR⁴) mit BCR-ABL-Werten $\leq 0,01\%$ war in der Gruppe Imatinib plus IFN (30%) signifikant höher als bei Patienten, die Imatinib 400 mg/Tag erhielten (14%, $p=0,001$).

Nach einer Kombination von Imatinib mit pegyliertem Interferon alpha-2a wurden auch nach Absetzen von Imatinib Langzeitremissionen beobachtet. Eine Erhaltungstherapie mit IFN nach TKI erscheint nach vorläufigen Daten sinnvoll [3]. In einer skandinavischen Studie erhielten Patienten in kompletter hämatologischer Remission unter Imatinib eine Kombination aus Imatinib und pegyliertem Interferon alpha-2b. Im Vergleich zur Imatinib-Standardtherapie wurde mit der Kombinationstherapie die MMR-Rate deutlich verbessert [40]. Die Kombination aus Imatinib und pegyliertem IFN bietet höhere Remissionsraten bei guter Verträglichkeit und Induktion einer langfristig wirksamen T-Zell-Aktivierung durch IFN [3].

Zweitlinientherapie nach klinischen Kriterien und Mutationsstatus

Die Wahl der Zweitlinientherapie erfolgt nach klinischen Kriterien und vorliegenden BCR-ABL-Mutationen. Die Verfügbarkeit von 3 zugelassenen und 2 in Entwicklung befindlichen TKI ermöglicht die individualisierte Therapie nach zytogenetischem und molekularem Ansprechen, nach klinischen Kriterien in Bezug auf das Nebenwirkungsspektrum und nach Mutationsstatus bei Resistenz auf die Primärtherapie.

Nilotinib und Dasatinib wurden in Phase-II-Studien nach Imatinib-Resistenz- und -intoleranz in allen Phasen der CML erfolgreich eingesetzt. Nilotinib wurde für die chronische und akzelerierte Phase nach Imatinib-Versagen in einer empfohlenen Dosierung von 2×400 mg/Tag zugelassen [11, 26, 29]. Dasatinib wurde für die chronische und akzelerierte Phase nach Imatinib-Versagen in einer Dosierung von 100 mg/Tag und für die Blastenkrise in einer Dosierung von 140 mg/Tag zugelassen [1, 4, 18]. Die Nilotinib-assoziierten Nebenwirkungen Hyperglykämie, Fettstoffwechselstörungen sowie der Verdacht auf Häufung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sind Indikatoren zur Nutzung von Dasatinib bei entsprechend gefährdeten Patienten. Bei vorbestehenden Lungenerkrankungen und pulmonaler Hypertonie sollte eher Nilotinib angewendet werden. Bei vorbestehender Pankreatitis, vorbestehenden Herzrhythmusstörungen und Blockbildern im EKG sind alle TKI mit Vorsicht einzusetzen [24].

Das Ansprechen auf Nilotinib war bei Patienten ohne BCR-ABL-Mutation oder mit Mutationen mit einer In-vitro-Sensitivität IC₅₀<150 nM besonders günstig. Patienten mit Mutationen mit einer reduzierten oder aufgehobenen Empfindlichkeit auf Nilotinib in vitro sprachen auch in vivo schlecht an (Y253H, E255V/K, F359V/C und T315I) [23]. Unter Dasatinib zeigten Patienten mit Mutationen mit geringerer Sensitivität (IC₅₀>3 nM; Q252H, E255K/V, V299L, F317L) geringere Ansprechraten als Patienten mit Mutationen mit höherer In-vitro-Sensitivität [21, 32]. Im Falle eines Vorliegens der Mutation T315I wird eine experimentelle Thera-

Tab. 4 Empfehlungen zur allogenen Stammzelltransplantation (SZT). (Nach [2])

Maßnahme	Zeitpunkt	Indikation
Familienspendersuche ^a	Erstdiagnose (initial)	Patienten in AP oder BK Kinder und Jugendliche <20 Jahre Patienten mit zytogenetischen „Major-Route“-Zusatzaberrationen [+8, + Ph, +19, iso(17q)]
	Bei TKI-Versagen	Alle geeigneten Patienten ^b
Fremdspendersuche ^a (falls kein Familienspender gefunden wurde)	Erstdiagnose (initial)	Patienten in AP oder BK
	Bei TKI-Versagen	– Patienten in AP oder BK – Patienten mit T315I-Mutation – Hämatologische Resistenz auf Imatinib
	Während und nach Therapie mit einem Zweitgenerations-TKI	Alle Patienten nach TKI-Versagen und voraussagbarem EBMT-Risikoscore von 1–2
Durchführung einer allogenen SZT	Nach Diagnose (initial)	– Patienten mit AP oder BK – Vorbehandlung mit TKI
	Bei TKI-Versagen	– Patienten nach Progress in AP oder BK ^c – Patienten mit T315I-Mutation
	Versagen eines Zweitgenerations-TKI	Alle geeigneten Patienten

^aAls Spender werden HLA-identische Geschwister oder Fremdspender mit 10/10 oder 9/10 HLA-A, B, C und DR-Übereinstimmung in hochauflösender Bestimmung empfohlen. ^bDiese Empfehlungen gelten für Patienten, die nach Alter und Gesundheitszustand für eine allogene SZT geeignet sind. ^cVorbehandlung mit alternativem Inhibitor wird empfohlen.
TKI Tyrosinkinase, AP akzelerierte Phase, BK Blastenkrise.

pie, z. B. mit dem Pan-BCR-ABL-Inhibitor Ponatinib, oder eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen [34].

Einzelne Patienten mit unzureichender Kapazität der normalen Hämatopoese (rezidivierende Zytopenien, keine zytogenetische Remission unter der Imatinib-Therapie) haben eine deutlich geringere Chance, eine Remission unter Zweit- oder Drittlinientherapie zu erreichen [31]. In diesen Fällen sollte unter Berücksichtigung der Eignung und des Risikos aufgrund des EBMT-Transplantationsscores [12] die Option einer allogenen SZT geprüft werden [39].

Allogene Stammzelltransplantation

Seit Einführung von Imatinib ist die Rate transplantierte Patienten deutlich zurückgegangen. Andererseits haben sich die Transplantationsergebnisse im letzten Jahrzehnt durch gezieltere Spenderauswahl und verbesserte supportive Therapie stetig verbessert (■ Tab. 4). Eine aktuelle Analyse der CML-Studiengruppe zeigt, dass das Überleben für Patienten nach Transplantation und Patienten unter Therapie mit TKI gleich ist. In der chronischen Phase beträgt die Dreijahresüberlebensrate nach SZT ca. 90%. Trans-

plantiert wurden Patienten in chronischer Phase mit oder ohne Imatinib-Versagen, die in einer sog. „Matched-pair-Analyse“ mit nichttransplantierten Patienten verglichen wurden [39].

Verlaufskontrolle

Optimale Therapieergebnisse können nur bei systematischer Bestimmung des therapeutischen Ansprechens erreicht werden. Vom Europäischen Leukämienetz (ELN) wird nach Therapiebeginn eine 3- bis 6-monatliche zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks bis zur CCyR empfohlen. Nach CCyR ist eine Knochenmarkuntersuchung nur zur Evaluation einer persistierenden Zytopenie und vor jedem Therapiewechsel erforderlich. Allerdings sollte eine 3-monatliche quantitative PCR-Untersuchung unter Angabe der BCR-ABL-Last nach dem Internationalen Standard (IS) erfolgen. Bei allen Patienten mit steigenden Transkriptwerten sollte die Compliance überprüft bzw. die Neueinnahme von Medikamenten erfragt werden, die den Imatinib-Abbau induzieren könnten (■ Tab. 1, [2]).

Ungünstige Risikofaktoren mit reduzierter Chance auf ein optimales Ansprechen sind hohe Risikoscores, zusätzliche chromosomale Aberrationen in den Ph⁺-

Zellen zum Diagnosezeitpunkt [10], fehlendes komplettes zytogenetisches Ansprechen nach 1 Jahr, eine klonale Evolution der CML unter Therapie sowie ein deutlicher Anstieg der BCR-ABL-Transkripte mit Verlust der MMR ein.

BCR-ABL-Mutationsanalyse

Die häufigste Ursache der TKI-Resistenz sind Punktmutationen mit verminderter bis aufgehobener Wirksamkeit der BCR-ABL-Tyrosinkinasedomäne (>100 verschiedene Mutationen sind bekannt). Eine Mutationsanalyse wird bei deutlichem (>5-fachem) Anstieg der BCR-ABL-Last unter gleichzeitigem Verlust der MMR empfohlen. Sehr wichtig ist das rasche Absetzen von Imatinib und anderer TKI beim Auftreten der Mutationen mit komplettem Wirkverlust in einem dominanten Klon zur Verhinderung der weiteren Selektion resistenter Zellen. Die BCR-ABL-Mutationsanalyse wird nur bei klinischem Verdacht auf primäre oder sekundäre TKI-Resistenz, jedoch nicht als Routineverfahren empfohlen [41].

Anderere BCR-ABL-abhängige Resistenzursachen sind BCR-ABL-Gen-Amplifizierungen bzw. BCR-ABL-Proteinüberexpression. Die Überexpression des P-Glykoproteins oder von Wachstumsfaktorrezeptoren und der Verlust eines p53-Allels sind Beispiele für BCR-ABL-unabhängige Resistenzursachen [19, 20].

Absetzen des TKI bei anhaltender molekularer Remission?

Diese Frage wurde in der STop-Imatinib (STIM-)Studie in französischen Zentren untersucht. Imatinib wurde nach mehr als 2-jähriger Negativität in der quantitativen PCR abgesetzt. Von 69 Patienten wiesen nach einer mindestens 12-monatigen Nachbeobachtungszeit 42 (61%) molekulare Rezidive auf. Alle Patienten reagierten auf die wiederholte Gabe von Imatinib, wobei 26 erneut eine molekulare Remission erreichten. Das rezidivfreie Überleben war mit einer Niedrigrisikosituation nach Sokal und einer langen TKI-Vortherapie assoziiert [30].

Eine weitere Möglichkeit ist die Erhaltungstherapie mit IFN nach Absetzen des

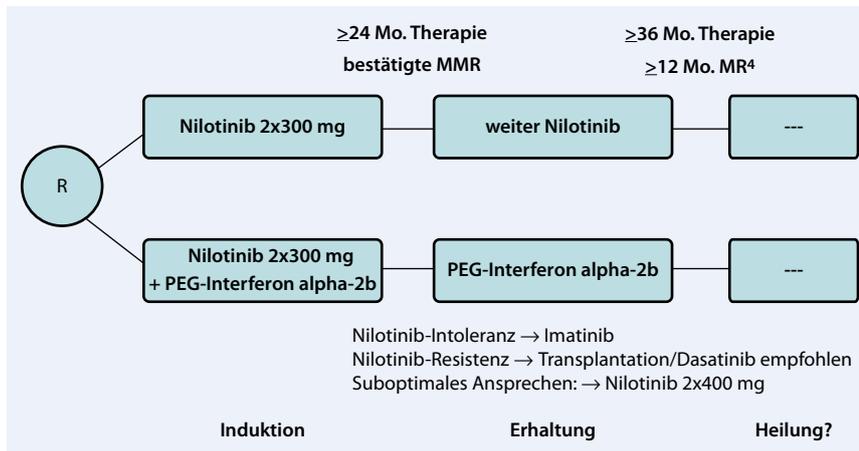


Abb. 1 ▲ Studiendesign der CML-V-Studie (TIGER-Studie – Tasigna/Interferon in Germany). Hauptziel der Studie ist der Nachweis der verbesserten molekularen Remission unter der Kombinationstherapie aus Nilotinib und Nilotinib plus PEG-Interferon alpha-2b und der Testung des Absetzens der Therapie nach Nilotinib und nach Nilotinib/PEG-Interferon alpha-2b

TKI. In einer Pilotstudie wurde die Imatinib-Therapie bei 20 Patienten, die gleichzeitig mit Imatinib und IFN über einen medianen Zeitraum von 2,5 Jahren behandelt wurden, gestoppt und der Remissionsstatus durch quantitative PCR überwacht. Nach einer medianen Zeit von 2,4 Jahren nach Imatinib-Absetzen verblieben 15 der 20 Patienten in Remission. Die IFN-Monotherapie war mit einem Anstieg der Expression der Proteinase-3-mRNA und der Induktion von zytotoxischen T-Lymphozyten assoziiert [3].

» Eine Schwangerschaft ist mit einer laufenden TKI-Therapie unvereinbar

Die anhaltende molekulare Remission mit nachgewiesener Sensitivität von 4 Größenordnungen nach Absetzen von Imatinib ist vielversprechend auf dem Weg der angestrebten Heilung der CML [8]. Die notwendige TKI-Therapiedauer, die Dauer und die Tiefe der molekularen Remission müssen in zukünftigen Studien multivariat untersucht werden. Das Wiederauftreten von BCR-ABL-Transkripten belegt das Vorhandensein von residuellen leukämischen Stammzellen mit der Fähigkeit der Repopulation des Knochenmarks. Eine Erhaltungstherapie mit (pegyliertem) IFN ist in der Lage, molekulare Remissionen zu erhalten oder zu verbessern.

Eine Schwangerschaft ist unter der TKI-Therapie wegen des teratogenen Risikos nicht möglich. Eine Therapieunterbrechung ist nur bei einer stabilen molekularen Remission mit einem BCR-ABL-Spiegel $<0,01\%$ zu empfehlen. In anderen Fällen (BCR-ABL 0,01–0,1%) sollte die Therapie zunächst intensiviert werden, um diesen Grenzwert zu unterschreiten. Alternativ kann IFN in einer Dosis von etwa 3×3 Mio. IE/Woche eingesetzt werden. Nach einer stabilen Situation über 3–6 Monate ist die Remissionserhaltung über die Dauer einer Schwangerschaft wahrscheinlich. PEG-IFN darf wegen der Akkumulation von Polyethylenglykol in der Schwangerschaft nicht verwendet werden.

Fortgeschrittene Phasen der CML

Der Mechanismus der CML-Progression ist heterogen und wurde noch nicht vollständig geklärt. Es handelt sich meist um einen Mehrschrittprozess unter Beteiligung chromosomaler und molekularer Ereignisse. Für die Wahl der Therapie bei fortgeschrittener Phase der CML muss berücksichtigt werden, ob die Progression eine Imatinib-Resistenz darstellt oder ob der Patient mit Akzelerationsphase oder Blastenkrise Imatinib-naiv ist. Im ersten Fall kommt eine Therapie mit Dasatinib (100–140 mg/Tag) oder Nilotinib (2×400 mg/Tag) in Betracht. Im letzten Fall sollte eine Zweitgenerationstherapie

nach vorliegendem Resistenzprofil (Mutationen) erfolgen. In jedem Fall ist bei fortgeschrittener Phase der CML die Option der allogenen SZT bei geeigneten Patienten zu erwägen. In der Blastenkrise ist vor Transplantation eine konventionelle Chemotherapie (je nach immunologischer Charakterisierung der Blasten) mit oder ohne TKI sinnvoll [15].

Algorithmus zum praktischen Vorgehen

Bei BCR-ABL-positiver CML wird ein rascher Therapiebeginn mit 2×300 mg/Tag Nilotinib, 100 mg/Tag Dasatinib oder 400 mg Imatinib/Tag mit tolerabilitätsadaptierter Dosiserhöhung empfohlen. Initial ist eine reichliche Flüssigkeitszufuhr mit Alkalisierung durch Natriumbicarbonat erforderlich. Allopurinol sollte wegen der Xanthin-Akkumulation und häufiger allergischer Hautreaktionen vermieden werden. Bei suboptimalem Ansprechen auf Imatinib wird nach Ausschluss von Compliance-Problemen oder pharmakologischen Interaktionen der Einsatz von Nilotinib oder Dasatinib oder – nach Ausschluss von BCR-ABL-Mutationen – die Imatinib-Dosiserhöhung empfohlen. Bei Nichterreichen zeitabhängiger Meilensteine oder Therapieversagen erfolgt der Einsatz der Zweitgenerations-TKI nach dem Mutationsprofil und der klinischen Vorgeschichte des Patienten. Die Indikation zur allogenen HSZT sollte unmittelbar nach Versagen der Erstlinientherapie evaluiert werden. Der primäre Einsatz der Zweitgenerationen Nilotinib oder Dasatinib reduziert das Risiko der frühen Akzeleration der Erkrankung und führt zur tiefen molekularen Remission bei einem deutlich höheren Anteil der Patienten. Für Patienten mit Versagen der Erstlinientherapie stehen alternative TKI zur Verfügung.

Zum Aufstellen eines strukturierter Therapieplans mit der Definition bestimmter Meilensteine wird vor Beginn der Therapie sowie in jährlichen Intervallen eine Vorstellung in einem hämatologischen Zentrum empfohlen. Eine optimale Therapie ist nur unter konsequenter Nutzung der zytogenetischen und molekularen Überwachungsmaßnahmen möglich.

Fazit für die Praxis

- Nach Zulassung von Imatinib, Nilotinib und Dasatinib stehen 3 TKI für den Erstlinieneinsatz zur Verfügung.
- Das optimale und individualisierte Therapieschema muss in weiteren klinischen Studien etabliert werden. In Entwicklung befindliche TKI mit unterschiedlichen Wirkungen auf *BCR-ABL*-Mutationen und andere *Targets* sind Bosutinib und das T315I-aktive Ponatinib.
- Die Effektivität und Tolerabilität von IFN wird in Studien in Kombination mit oder als Erhaltungstherapie nach TKI untersucht. Ein Beispiel ist die multizentrische CML-V-Studie (*Tasigna/Interferon-Studie in Germany, TIGER-Studie*, [Abb. 1](#)).
- Offene Fragen zur Therapie der CML sind die Behandlungsdauer bei Patienten mit gutem Ansprechen, Verbesserung der Therapieadhärenz, Persistenz einer minimalen Resterkrankung bei den meisten Patienten sowie der Stellenwert von Kombinationstherapien. Ein kontrolliertes Absetzen ist nach mindestens 3 Jahren TKI-Therapie und 1 Jahr in tiefer molekularer Remission (*BCR-ABL* (IS) <0,01%) im Rahmen klinischer Studien möglich.
- Zur frühen Identifizierung von Patienten mit suboptimalem Ansprechen und von Rezidiven wird ein konsequentes hämatologisches, zytogenetisches und molekulares Monitoring empfohlen ([Tab. 1, 2](#)).
- Eine Standardisierung der quantitativen PCR ist zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen verschiedenen Laboratorien und zur klaren Identifizierung von Risikosituationen erforderlich.
- Im Rahmen des European Leukemia-Net werden klinische Fragestellungen auf europäischer Ebene gemeinsam untersucht; die Standardisierung des molekularen Monitoring ist weit fortgeschritten [8, 33].
- Die Teilnahme an klinischen Studien ermöglicht angesichts der raschen Entwicklung der medikamentösen Optionen eine Therapieopti-

mierung und Qualitätssicherung. Eine Übersicht der offenen Studien findet sich auf der Webseite des Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“ www.kompetenznetz-leukemie.de.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. A. Hochhaus
Abteilung Hämatologie/
Onkologie, Klinik für
Innere Medizin II,
Universitätsklinikum Jena
Erlanger Allee 101, 07740 Jena
andreas.hochhaus@med.uni-jena.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Andreas Hochhaus: Forschungsunterstützung und Honorare (Novartis, BMS, Ariad, Pfizer, MSD). Thomas Ernst und Janine Ziermann: Keine. Ekkehard Eigendorff: Forschungsunterstützung und Honorare (Novartis). Paul La Rosée: Forschungsunterstützung und Honorare (Novartis, BMS, MSD, Pfizer)

Literatur

1. Apperley JF, Cortes JE, Kim DW et al (2009) Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START A trial. *J Clin Oncol* 27:3472–3479
2. Baccarani M, Cortes J, Pane F et al (2009) Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 27:6041–6051
3. Burchert A, Müller MC, Kostrewa P et al (2010) Sustained molecular response with interferon- α maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon- α in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 28:1429–1435
4. Cortes J, Kim DW, Raffoux E et al (2008) Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia* 22:2176–2183
5. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F et al (2010) Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol* 28:424–430
6. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM et al (2012) Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol* 30:3486–3492
7. Cross NC, Melo JV, Feng L, Goldman JM (1994) An optimized multiplex polymerase chain reaction (PCR) for detection of *BCR-ABL* fusion mRNAs in haematological disorders. *Leukemia* 8:186–189
8. Cross NC, White HE, Müller MC et al (2012) Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 26:2172–2175

9. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al (2006) Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 355:2408–2417
10. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A et al (2011) Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood* 118:6760–6768
11. Giles FJ, Kantarjian HM, le Coutre PD et al (2012) Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. *Leukemia* 26:959–962
12. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM et al (1998) Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. *Lancet* 352:1087–1092
13. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R et al (2012) Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 26:2096–2102
14. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V et al (2011) Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 118:686–692
15. Hehlmann R (2012) How I treat CML blast crisis. *Blood* 120:737–747
16. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M (2007) Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 370:342–350
17. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S et al (2011) Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 29:1634–1642
18. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M et al (2008) Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 22:1200–1206
19. Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS et al (2002) Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia* 16:2190–2196
20. Hochhaus A, La Rosée P (2004) Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia* 18:1321–1331
21. Hochhaus A, La Rosée P, Müller MC et al (2011) Impact of *BCR-ABL* mutations on patients with chronic myeloid leukemia. *Cell Cycle* 10:250–260
22. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F et al (2009) Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 23:1054–1061
23. Hughes T, Saglio G, Branford S et al (2009) Impact of baseline *BCR-ABL* mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol* 27:4204–4210
24. Jabbour E, Deininger M, Hochhaus A (2011) Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 25:201–210
25. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A et al (2010) Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 362:2260–2270
26. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN et al (2011) Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 117:1141–1145

27. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE et al (2011) Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 119(5):1123–1129
28. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP et al (2012) Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* 26:2197–2203
29. le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A et al (2012) Nilotinib in patients with Ph + chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia* 26:1189–1194
30. Mahon FX, Rea D, Guilhot J et al (2010) Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 11:1029–1035
31. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF et al (2010) Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 95:224–231
32. Müller MC, Cortes JE, Kim DW et al (2009) Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to pre-existing BCR-ABL mutations. *Blood* 114:4944–4953
33. Müller MC, Cross NC, Erben P et al (2009) Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia* 23:1957–1963
34. Nicolini FE, Basak GW, Soverini S et al (2011) Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. *Blood* 118:5697–5700
35. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al (2003) Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 348:994–1004
36. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE et al (2010) Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 363:2511–2521
37. Rohrbacher M, Hasford J (2009) Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Pract Res Clin Haematol* 22:295–302
38. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S et al (2010) Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 362:2251–2259
39. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A et al (2010) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood* 115:1880–1885
40. Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevarn B et al (2011) Combination of pegylated IFN-alpha2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. *Blood* 118:3228–3235
41. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE et al (2011) BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 118:1208–1215
42. Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW et al (2007) Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Nat Rev Cancer* 7:345–356

Onkologie 2012 · 18:1114
 DOI 10.1007/s00761-012-2376-x
 Online publiziert: 1. Dezember 2012
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

R. Knüchel-Clarke¹ · A. Hartmann²

¹ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Aachen

² Universitätsklinikum Erlangen

Erratum zu: Pathogenese und Tumorklassifikation des Harnblasenkarzinoms

Onkologie 18:961–970

<http://dx.doi.org/10.1007/s00761-012-2334-7>

In dem Beitrag wurde Abbildung 2 mit Abbildung 3 vertauscht. Wir bitten, den Fehler zu entschuldigen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R. Knüchel-Clarke
 Institut für Pathologie,
 Universitätsklinikum Aachen
 Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
 rknuichel-clarke@ukaachen.de