

Chronische myeloische Leukämie

Epidemiologie, Pathogenese, Symptomatik, Diagnostik und Therapie der CML

Detaillierte Erkenntnisse von molekularen Mechanismen bei der chronischen myeloischen Leukämie ermöglichten wesentliche Fortschritte in der Therapie und im Therapiemonitoring. In der vorliegenden Übersicht wird der aktuelle Konsens in der Diagnostik und Therapie der CML vorgestellt.

ILKA WOLTER UND GABRIELA BAERLOCHER

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine klonale Erkrankung, ausgehend von einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle im Knochenmark. Das Markenzeichen der CML ist das Philadelphia-Chromosom (Ph) und das aus der Translokation entstandene Fusionsgen BCR-ABL. Als Produkt dieses chimären Gens entsteht eine konstitutiv aktivierte Tyrosinkinase, die sowohl zu einer vermehrten Zellproliferation als auch zu verringerter Zellapoptose und -adhäsion im Knochenmark führt und damit das Bild der CML entstehen lässt. Diese grundlegenden Erkenntnisse ermöglichten zum einen bahnbrechende Fortschritte in der Entwicklung gezielter Medikamente, den spezialisierten BCR-ABL-Inhibitoren Imatinib (Glivec®), Nilotinib (Tasigna®) und Dasatinib (Sprycel®), welche die Krankheit meist ohne ausgeprägte Nebenwirkungen zum Stillstand bringen. Zum anderen konnten neue molekulare Methoden (quantitative PCR für BCR-ABL) entwickelt werden, welche heute neben dem Blutbild und der Zytogenetik für das Therapiemonitoring unerlässlich sind und eine Interpretation des Therapieansprechens sowie eine Anpassung der Therapie nach definierten Kriterien erlauben. Diese wurden kürzlich als Empfehlungen zum Management der CML vom European LeukemiaNet (ELN) herausgegeben (1).

Epidemiologie

Bei 15 bis 20% aller im Erwachsenenalter diagnostizierten Leukämien handelt es sich um eine CML. Auf 100 000 Personen treten zirka 1 bis 2 CML-Neuerkrankungen auf, mit einer leichten Prädominanz bei Männern (2). Die Erkrankung kann sich in jedem Alter manifestieren, zunehmend aber ab der fünften

bis sechsten Lebensdekade. Der bis anhin einzige belegte Risikofaktor für die Entstehung einer CML stellt ionisierende Strahlung (Teilchenstrahlung, elektromagnetische Strahlung) dar (3).

Pathogenese

Der CML-Klon weist typischerweise das *Philadelphia-Chromosom (Ph)* auf, das aus der reziproken Translokation von Chromosom 9 und 22, t(9;22)(q34;q11), (Abbildung 1a) resultiert. Das BCR-Gen weist drei Bruchpunktregionen (Breakpoint Cluster Regions, BCR) auf und die Bruchstelle im ABL-Gen (ABL = Eigenname Abelson) liegt fast immer im Intron 1 (Abbildung 1b). Dabei entsteht neu das Fusionsgen BCR-ABL. Je nach Bruchstelle im BCR-Gen entstehen verschiedene BCR-ABL-Transkripte und damit Proteine (p190, p210, p230), die in Struktur und Grösse variieren (4). Das chimäre Gen führt zu einer konstitutionell erhöhten Aktivität der ABL-Tyrosinkinase, welche durch Phosphorylierung zahlreicher Effektormoleküle zu einer dauerhaften Aktivierung von Zellprozessen führt. Die Konsequenz daraus ist eine gesteigerte Bildung von klonalen hämatopoetischen (hauptsächlich myeloischen) Zellen, deren Apoptose und Zelladhäsion im Knochenmark gestört sind.

Stadieneinteilung

Die Erkrankung zeigt einen bi- bis triphasischen Verlauf, bestehend aus *chronischer Phase (CP)*, *akzelerierter Phase (AP)* und *Blastenkrise (BC)*. Die Stadieneinteilung basiert auf klar definierten Kriterien, wobei mehrere unterschiedliche Einteilungssysteme (nach MD Anderson [5], nach Sokal [6], nach

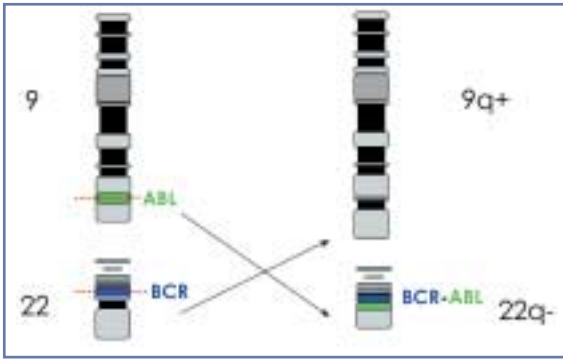


Abbildung 1a:
Durch die reziproke Translokation zwischen Chromosom 9 und 22 entsteht das verkürzte Chromosom 22 (Philadelphia-Chromosom). Das ABL-Protoonkogen auf Chromosom 9 fusioniert mit dem BCR-Gen auf Chromosom 22. Dieses neu entstandene Fusionsgen kodiert für das chimäre BCR-ABL-Protein, was einer Tyrosinkinase mit erhöhter Aktivität entspricht.

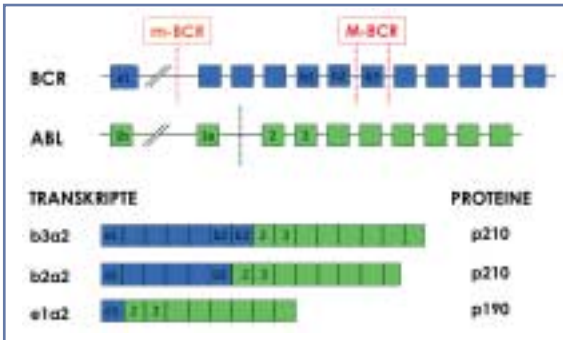


Abbildung 1b:
Schematische Darstellung des BCR- und ABL-Gens und der 3 je nach Bruchstellen entstandenen BCR-ABL-Transkripte (mRNA): M-BCR: Die Transkripte b2a2 oder b3a2 kodieren für das Protein p210. m-BCR: Das Transkript e1a2 kodiert für das Protein p190 (µ-BCR: Das Transkript e19a2 mit Protein p230 ist nicht dargestellt).

Tabelle 1:

Stadieneinteilung der CML gemäss European LeukemiaNet 2006

Chronische Phase (CP)	– keines der Kriterien für die AP und BC erfüllt
Akzelerierte Phase (AP)	– 15–29% Blasten im peripheren Blut (PB) oder Knochenmark (KM) – > 30% Blasten und Promyelozyten im PB oder KM, aber insgesamt < 30% Blasten – ≥ 20% Basophile im PB – persistierende, nicht therapieassoziierte Thrombozytopenie (< 100 G/l)
Blastenkrise (BC)	– ≥ 30% Blasten im PB oder KM – extramedulläre Manifestation von Blasten

WHO [7]) existieren. Das European LeukemiaNet (ELN) hat sich auf die in Tabelle 1 dargestellte Definition geeinigt, weil diese in aller Regel verwendet wird (1).

Symptomatik bei Erstmanifestation

Weitaus am häufigsten liegt bei Diagnosestellung die chronische Phase (85% der Fälle) vor. Meistens wird im Rahmen einer Routineuntersuchung ein abnormales Blutbild festgestellt. 20 bis 40% der Patienten sind zu diesem Zeitpunkt *asymptomatisch*. Bestehen Beschwerden, sind diese häufig unspezifisch und äussern sich in *verstärkter Müdigkeit, Nachtschweiss, ungewolltem Gewichtsverlust und abdominellem Völlegefühl bei Splenomegalie* (2). Bisweilen kommt es zu

leichten Blutungen in Form von *Nasenbluten und Zahnfleischbluten*, da erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen auftreten können. Auch *Gichtanfälle* auf dem Boden einer erhöhten Serum-Harnsäure-Konzentration, die durch den vermehrten Zellzerfall bedingt ist (vor allem nach Einleitung der Therapie), sind nicht selten.

In der Regel imponiert während der chronischen Phase im peripheren Blutbild eine *Leukozytose* von >100 Giga pro Liter (G/l), jedoch können durchaus auch tiefere Gesamtleukozytenzahlen vorliegen. Das Differenzialblutbild zeigt eine *Neutrozytose* mit *myeloischen Vorstufen* meist bis zum *Myeloblast*. Zudem besteht charakteristischerweise eine *Basophilie* sowie *Eosinophilie* und gelegentlich eine *Monozytose*. Im Weiteren findet

sich bei der Hälfte der PatientInnen eine Anämie und bei einem Drittel eine Thrombozytose von > 600 G/l (2). PatientInnen in fortgeschrittenem Stadium der CML befinden sich häufig in reduziertem Allgemeinzustand mit aggravierter Symptomatik, welche auf die zunehmende Anämie, Thrombozytopenie und Splenomegalie zurückzuführen ist (8, 9). Das Stadium der BC gleicht dem Bild einer akuten Leukämie (in ca. 70% eine myeloische und in ca. 20 bis 30% eine lymphatische Form).

Initiale Untersuchungen und Diagnosestellung

Zur initialen Diagnostik gehören eine gute *Anamnese, klinische Untersuchung* (inklusive Bestimmung der Milzgrösse) und *Labordiagnostik* aus peripherem Blut und Knochenmark (10). Bei jüngeren PatientInnen sollte auch ein möglicher Kinderwunsch angesprochen werden (ggf. Kryopreservation von Spermien/allenfalls Oozyten mit spezialisiertem Zentrum vor Beginn der Therapie planen). Bei PatientInnen, bei denen potenziell eine Knochenmarkstransplantation infrage kommt, sollten bereits initial *Virusserologien* (CMV, Hepatitis B + C, HIV 1 + 2, Syphilis) abgenommen sowie eine *HLA-Typisierung der Geschwister* organisiert werden. Die Detektion des Ph-Chromosoms und/oder seines molekularen Produkts BCR-ABL aus dem peripheren Blut ist für die Diagnose einer CML beweisend. Während das Ph-Chromosom und gegebenenfalls weitere Translokationen in einer konventionellen zytogenetischen oder FISH-Analyse (FISH = Interphase Fluorescence in situ Hybridization) nachgewiesen werden können, erfolgt der Nachweis des BCR-ABL-Gens mittels molekularbiologischen Screenings für die spezifische Fusions-mRNA (*Abbildung 2*). In 90 bis 95% der Fälle ist das Ph-Chromosom bei der CML vorhanden. Bei den restlichen Patienten liegt entweder eine Variante der Translokation vor, oder die bestehende Translokation ist in der konventionellen Zytogenetik nicht erkennbar. Wird jedoch ein BCR-ABL-Gen ohne gleichzeitig detektierbares Ph-Chromosom identifiziert, so liegt eine Ph-negative, BCR-ABL-positive CML vor, die sich klinisch nicht von einer Ph-positiven CML unterscheidet (11).

Zur Diagnosestellung oder -sicherung ist eine Knochenmarkspunktion nicht primär nötig (Ph-Chromosom und BCR-ABL können aus dem peripheren Blut bestimmt werden), jedoch ist sie *unabdingbar* für die Determinierung des Stadiums und damit für die Einschätzung sowohl der Prognose als auch für das Festlegen der Therapie. Bei der Knochenmarkspunktion sollten neben einem Knochenmarksaspirat auch eine Knochenmarksbiopsie entnommen werden. Mittels Knochenmarksaspirat kann insbesondere die Anzahl der Promyelozyten und Blasten definiert werden. Die Knochenmarksbiopsie erlaubt vor allem die Beurteilung der Markstruktur und des Fasergehaltes und hilft damit bei der Abgrenzung gegenüber anderen myeloproliferativen Syndromen. Zudem gehört auch eine zytogenetische Analyse aus dem Knochenmark dazu, mit der einerseits das Vorliegen des Ph-Chromosoms bestätigt wird, andererseits vor allem aber zusätzliche zytogenetische Aberrationen erfasst werden können (12). Diese wiederum sind für die Stadieneinteilung beziehungsweise für die Prognose essenziell. Eine zusätzliche Untersuchung des peripheren oder Knochenmarksblutes mittels durchflusszytometrischer Analyse (FACS) ist nur für die Differenzierung der Blasten bei der Blastenkrise angezeigt.

Prognose

Bei den prognostischen Parametern kann man *initiale prognostische Faktoren* von *therapieassoziierten prognostischen Faktoren* unterscheiden. Zu den initialen prognostischen Faktoren gehören das Stadium der Erkrankung (CP: mittleres Überleben ohne Therapie 5 bis 6 Jahre, AP: mittleres Überleben ohne Therapie 1 Jahr, BC: mittleres Überleben ohne Therapie nur einige Monate) sowie zwei speziell für die Prognoseeinschätzung entwickelte Scoringssysteme (Sokal-Score und Hasford-Score können unter folgender Referenz berechnet werden: www.leukemia-net.org/content/e58/e495/e1733/index_eng.html). Dabei werden unter Einbezug von Lebensalter, Milzgröße, prozentualem Blastenanteil, Thrombozytenzahl, und beim Hasford-Score noch zusätzlich Basophilen- und Eosinophilenzahl, drei Risikogruppen definiert: niedriges, intermediäres oder ho-

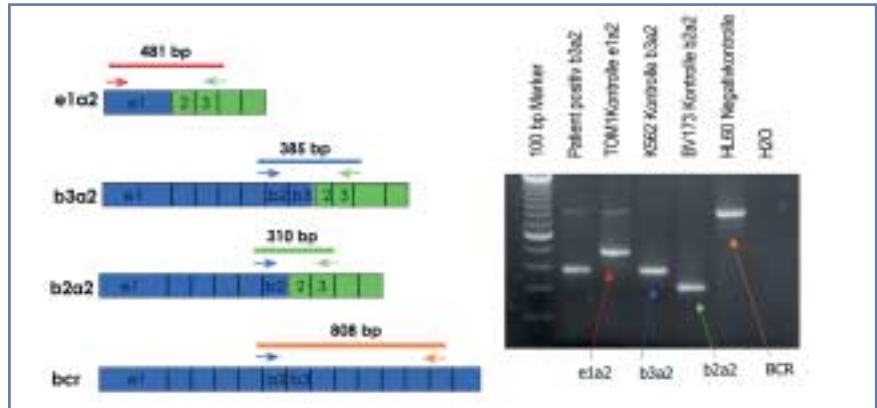


Abbildung 2: Detektion von BCR-ABL aus dem peripheren Blut mittels molekularbiologischen Screenings für die spezifische Fusions-mRNA. Linker Bildteil: Die farblich dargestellten Balken über der Fusions-mRNA (e1a2, b3a2, b2a2) markieren die Länge der PCR-Produkte in Basenpaaren (bp). Im rechten Bildteil ist die Fusions-mRNA mittels Reverse-Transkriptions-PCR (RT-PCR) angereichert worden. Im Vergleich zu einem Basenpaar-Marker (100 bp) und zu den 3 Positivkontrollen kann nun die spezifische Fusions-mRNA des/der PatientIn im Agarose-Gel als fluoreszierende Bande abgelesen werden. Die Negativkontrolle ergibt die Bande des normalen BCR-Gens und dient zur Kontrolle der RNA-Qualität.

Tabelle 2:

Definition der Therapieziele gemäss European LeukemiaNet 2006

Hämatologisches Ansprechen (HR)	Komplett (CHR)	
	– Thrombozyten < 450 G/l – Leukozyten < 10 G/l – keine immaturren myeloischen Vorläuferzellen und < 5% Basophile im PB – Milz nicht palpabel	
Zytogenetisches Ansprechen (CgR)	Komplett (CCgR)	Ph+ 0%
	Partiell (PCyR)	Ph+ 1–35%
	Minor	Ph+ 36–65%
	Minimal	Ph+ 66–95%
	Kein	Ph+ > 95%
	Major (MCyR)	= PCyR + CCyR
Molekulares Ansprechen (MoIR)	Komplett (CMoIR)	
	– BCR-ABL-Transkripte nicht quantifizierbar und nicht detektierbar	
	Major (MMoIR)	
	– BCR-ABL-Transkripte ≤ 0,1% [$> 3\text{-log-Reduktion}$ der BCR-ABL-Transkripte vom standardisierten Ausgangswert]	

hes Risiko mit einer jeweiligen mittleren Überlebenszeit von acht, fünf bis sechs und vier Jahren (13). Eine Anzahl anderer, möglicher initialer prognostischer Faktoren (WT1 mRNA, BCR-ABL mRNA-Menge, Chromosom-9-Deletion) werden zwar immer wieder diskutiert, haben sich aber bisher nicht etabliert.

Von zunehmend grösserer Bedeutung werden die therapieassoziierten prognostischen Faktoren. Ab Therapiebeginn sollen das *hämatologische Ansprechen (HR)*, das *zytogenetische Ansprechen (CgR)* und das *molekulare Ansprechen (MoIR)* dokumentiert wer-

den (siehe Tabelle 2). Diese Verlaufparameter erlauben uns, die PatientInnen aufgrund ihres Therapieverhaltens in drei Gruppen einzuteilen:

1. solche, die auf die Therapie optimal ansprechen
2. solche, die auf die Therapie suboptimal ansprechen
3. Therapieversager.

Je besser ein/eine PatientIn auf die Therapie anspricht, desto kleiner wird das Risiko einer Krankheitsprogression (21). Die Empfehlungen des ELN zur Methodik und Häufigkeit dieser Untersuchungen sind in Tabelle 3 beschrieben.

Tabelle 3:

Therapiemonitoring und Methoden zur Beurteilung eines hämatologischen (HR), zytogenetischen (CgR) und molekularen Ansprechens (MoIR)

	Methoden	Häufigkeit
Hämatologisches Ansprechen (HR)	Differenzialblutbild	– alle 2 Wochen, bis CHR erreicht und bestätigt ist – dann alle 3 Monate
Zytogenetisches Ansprechen (CgR)	Konventionelle zytogenetische Untersuchung (*FISH nur vor Therapiebeginn)	– alle 6 Monate, bis eine CCyR erreicht und bestätigt ist – dann alle 12 Monate
Molekulares Ansprechen (MoIR)	†RQ-PCR	– alle 3 Monate

*FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisation

† RQ-PCR = Real-time quantitative Polymerase-Chain-Reaktion

Therapie

Im Folgenden fokussieren wir hauptsächlich auf die Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib (Glivec®) bei neu diagnostizierten PatientInnen mit CML in CP. Für ausführlichere Informationen zu früheren und heutigen Therapiemodalitäten empfehlen wir die Referenzen (14–20). Imatinib hemmt selektiv die Aktivität des BCR-ABL-Proteins, indem es in dessen aktivem Zentrum bindet und die Phosphorylierung und damit Aktivierung weiterer Signalübertragungsproteine verhindert. Diese Hemmung führt letztlich zum Untergang der BCR-ABL-positiven leukämischen Zellen. Aufgrund der exzellenten Wirksamkeit und der meist nur geringen Nebenwirkungen hat sich Imatinib fünf Jahre nach Einführung auf dem Markt zur Ersttherapie der CML in CP etabliert (21). In einer prospektiven, randomisierten internationalen Studie (IRIS-Studie) wurden 1106 PatientInnen mit CML in früher CP entweder mit einer Kombination von rekombinatem Interferon-alpha und niedrig dosiertem Cytosin-Arabinosid oder mit Imatinib behandelt. Imatinib war deutlich wirksamer als Interferon-alpha plus Cytosin-Arabinosid (CHR 95% versus 55%, CcgR 76% versus 15%, progressionsfreies Überleben 97% versus 91% nach 19 Monaten und MMoIR 40% versus 2% nach 12 Monaten). Zudem war Imatinib besser verträglich und ging mit weniger Nebenwirkungen sowie mit einer besseren Lebensqualität einher (22). Die Auswahl der Therapie bei einem/einer PatientIn mit neu diagnostizierter CML in CP hat sich dadurch vereinfacht. Die Therapieüberwachung und allenfalls -anpassung, wenn sie adäquat

nach den neuesten Richtlinien (1) durchgeführt wird, hat dafür aber an Bedeutung zugenommen: Sinnvoll ist es, möglichst von Beginn an die Therapiestrategie und das Therapiemonitoring mit einem für die CML spezialisierten hämatologischen Zentrum zu planen, und nicht erst, wenn Probleme unter der Therapie mit Imatinib auftreten. Bei jedem neu diagnostizierten Patienten mit CML sollte zudem evaluiert werden, ob er/sie nicht für eine laufende Studie qualifiziert. Zurzeit können PatientInnen mit neu diagnostizierter Ph-positiver CML in CP in die CML-IV-Studie der deutschen CML Study Group, der Süddeutschen Hämoblastosegruppe und der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) eingeschlossen werden. Bei dieser Studie werden drei Therapiearme verglichen: Imatinib 400 mg/Tag, Imatinib 800 mg/Tag oder Imatinib 400 mg/Tag in Kombination mit Interferon-alpha (23).

Das initiale Therapieregime (gemäss ELN) sieht bei einem/einer PatientIn mit neu diagnostizierter CML in CP eine Behandlung mit einer Tagesdosis von 400 mg Imatinib (peroral) vor (24). Ist das prognostische Risiko des/der PatientIn mittels Sokal- oder Hasford-Score (13) als hoch einzuschätzen, sollte als weitere Therapiemöglichkeit die Transplantation abgeklärt werden (19). Bei einem niedrigen Transplantationsrisiko sollte die Option einer allogenen Stammzelltransplantation mit dem/der PatientIn diskutiert werden, denn diese ist weiterhin die potenziell einzige kurative Therapie, bei welcher Langzeiterfahrungen von über 20 Jahren vorliegen.

Bei PatientInnen mit CML in AP und BC sieht die Erstbehandlung gemäss Richtlinien der ELN eine höhere Dosis von Imatinib (600 mg Tagesdosis bei AP, 600 bis 800 mg bei BC) vor (1). Auch hier sollten vor Behandlungsbeginn mit Imatinib die Möglichkeit und das Risiko einer allogenen Stammzelltransplantation evaluiert werden, denn das Ansprechen auf eine alleinige medikamentöse Therapie mit Imatinib ist bei den fortgeschrittenen Stadien deutlich schlechter.

Therapieverlauf

Idealerweise sollte ein/eine PatientIn mit neu diagnostizierter CML in chronischer Phase unter Therapie mit Imatinib innerhalb von 3 Monaten ein komplettes hämatologisches, innerhalb von 6 Monaten ein partielles zytogenetisches, innerhalb von 12 Monaten ein komplettes zytogenetisches und innerhalb von 18 Monaten ein relevantes molekulares Ansprechen (< 0,1% der international standardisierten Einheit oder über 3-log-Reduktion vom Standardausgangswert, vgl. Tabelle 3) aufweisen (25). Von einem Therapieversagen muss gesprochen werden, wenn nach 3 Monaten kein hämatologisches, nach 6 Monaten kein zytogenetisches oder nach 12 resp. 18 Monaten weder ein partielles noch ein komplettes zytogenetisches Ansprechen erreicht werden konnte. Das *suboptimale* Ansprechen ist klassifiziert als fehlendes komplettes hämatologisches Ansprechen nach 3 Monaten, ein nicht erreichtes partielles zytogenetisches Ansprechen nach 6 Monaten und fehlendes komplettes zytogenetisches Ansprechen nach 12 Monaten sowie ein Nichterreichen eines relevanten molekularen Ansprechens nach 18 Monaten. Als mögliche Ursache des Therapieversagens respektive *suboptimalen* Ansprechens könnte eine Mutation im BCR-ABL-Gen vorliegen (27). Deshalb sollte bei jedem Therapieversagen, bei einem *suboptimalen* Ansprechen und wenn die BCR-ABL-Transkripte im Verlauf plötzlich ansteigen, eine Mutationsanalyse durchgeführt werden (28). Eine Mutationsuche vor Therapie mit Imatinib wird bei der CML in CP nicht empfohlen (jedoch bei CML in AP oder BC). Je nach Art der Mutation ändert sich das Spektrum der therapeutischen Optionen. Die Optionen, sowohl

bei Therapieversagen als auch bei suboptimalem Ansprechen, bestehen derzeit in einer Dosiserhöhung von Imatinib auf 600 oder 800 mg Tagesdosis (sofern keine Mutation mit einer deutlichen Resistenz gegenüber Imatinib vorliegt), einem Einschluss in eine Studie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor der zweiten Generation, Nilotinib (Tasigna®) (29, 30), Dasatinib (Sprycel®) (31, 32) oder einer allogenen Stammzelltransplantation.

Nilotinib ist ein selektiver BCR-ABL-Inhibitor der zweiten Generation und ist etwa 20- bis 50-mal potenter als Imatinib. Zudem weist Nilotinib Wirksamkeit bei Imatinib-Resistenz (32/33 Mutationsformen) auf (29, 30). Der Wirkstoff Dasatinib zählt wie Imatinib und Nilotinib zu den Tyrosinkinase-Inhibitoren, jedoch hemmt Dasatinib neben BCR-ABL auch Src-Kinasen. Dasatinib wirkt gegenüber Imatinib etwa 300-mal stärker und zeigt wie Nilotinib bei allen bekannten Mutationsformen, bis auf die Genmutation T315I, eine Wirkung (31, 32).

Nebenwirkungen unter der Imatinib-Therapie

Um ein iatrogenes Therapieversagen zu vermeiden, sollte unbedingt auf eine konsequente Einnahme von Imatinib geachtet werden. Eine Dosisreduktion, auch bei Nebenwirkungen, sollte nur in streng zu überwachenden Ausnahmefällen vorgenommen werden. Unter der empfohlenen Tagesdosis von 400 mg Imatinib bei CML in CP werden als relevante klinische Nebenwirkungen *Nausea, Diarrhö, Erbrechen, Muskelkrämpfe, Ödeme, Gewichtszunahme, Müdigkeit und Hautausschläge* beobachtet (24). Einige Toxizitätszeichen, wie zum Beispiel ein milder Hautausschlag, leichte Transaminasenerhöhung und Arthralgien, können im Verlauf spontan verschwinden. Andere sprechen gut auf symptomatische Behandlung (Antiemetika, Antidiarrhoika, Analgetika) an. Eine Dosissteigerung kann zu einer Intensivierung der Beschwerden führen. Dies ist jedoch oft im Zusammenhang mit einem deutlich schlechteren Allgemeinzustand der Patienten zu sehen, da eine Dosissteigerung auf 600 mg bisher meist erst bei Krankheitsprogression vorgenommen wurde. Wichtig ist es, dass der/die PatientIn unter Anwendung aller

möglicher supportiver Massnahmen stets zu einer Therapiefortsetzung motiviert wird. Die hämatologische Toxizität von Imatinib drückt sich besonders in einer Myelosuppression und Thrombozytopenie aus. Insgesamt sind Blutungs- und Infekt komplikationen selten, jedoch sollte bei einer Neutropenie von < 1 G/l oder einem Thrombozytenabfall unter 50 G/l mit Imatinib pausiert werden, bis sich der Neutrophilenwert auf > 1,5 G/l und die Thrombozyten auf über 100 G/l erholt haben (was in der Regel nach 2 bis 4 Wochen der Fall ist) (24).

Interaktionen mit anderen Medikamenten

Wichtig ist es zudem, auf potenzielle Interaktionen von Imatinib mit anderen Medikamenten zu achten. Generell können alle Substanzen, die über das Cytochrom-P-450-System abgebaut werden, bei gleichzeitiger Einnahme zu einer Veränderung der Imatinib-Wirkung führen. Diese kann sich sowohl als Potenzierung als auch als signifikante Abschwächung manifestieren. Die Folge kann eine Verstärkung der Nebenwirkungen oder eine ungenügende Therapie mit möglicher Resistenzentwicklung (durch Mutationen) sein. Eine Übersicht relevanter Wirkstoffe kann via Literaturreferenz (24) bezogen werden.

Ausblick

Die Einführung des Tyrosinkinase-Inhibitors Imatinib bedeutete einen entscheidenden Fortschritt in der Therapie der CML. Dadurch konnten die Fünf-Jahres-Überlebensraten von unter 50% auf bis zu 90% gesteigert werden. Allerdings entwickeln nach initialem Ansprechen etwa 17% der Patienten nach fünf Jahren eine Resistenz (meist durch Mutationen), und weitere 5% brechen die Therapie wegen Toxizitäten ab. Für diese Patientengruppen eröffnen sich neue Therapieoptionen durch die Substanzen Dasatinib (Sprycel®) und Nilotinib (Tasigna®). Die Europäische Medikamentenzulassungsbehörde EMA hat kürzlich das Medikament Dasatinib zur Zweitbehandlung von Patienten mit Ph-positiver CML und ALL im Rahmen der EU zugelassen (November 2006) und ist damit dem amerikanischen Vorbild gefolgt (Zulassung Juni 2006). Sicher wird es nicht mehr lange

dauern, bis sich Dasatinib und Nilotinib ebenfalls als Ersttherapie für die Behandlung der CML etabliert haben. ▲



Dr. med. Ilka Wolter
E-Mail: ilka.wolter@insel.ch

Klinik und Poliklinik für
Hämatologie und
Hämatologisches Zentrallabor
Inselspital Bern, 3010 Bern

und



PD Dr. med. Gabriela Baerlocher
(Korrespondenzadresse)
E-Mail:
gabriela.baerlocher@insel.ch

Klinik und Poliklinik für
Hämatologie und
Hämatologisches Zentrallabor
Inselspital Bern, 3010 Bern

Die Autorinnen bedanken sich bei Frau Dr. pharm. E. Oppliger Leibundgut und Dr. med. M. Solenthaler herzlich für Bildmaterial und für die Durchsicht des Artikels.

Quellen:

1. Bacarani M, et al.: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108(6): 1809-1820.
2. Jaffe ES, et al.: World Health Organisation Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press 2001.
3. Heyssel R, et al.: Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. *Blood* 1960; 15: 313-331.
4. Deininger MW, et al.: The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96(10): 3343-3356.
5. Kantarjian HM, et al.: Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1988; 61(7): 1441-1446.
6. Sokal JE, et al.: Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988; 25(1): 49-61.
7. Vardiman JW: The new World Health Organization classification of myeloid neoplasms: Q&A with James W. Vardiman, MD. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003; 1(1): 18, 21.
8. Lee SJ: Chronic myelogenous leukaemia. *Br J Haematol* 2000; 111(4): 993-1009.
9. Savage DG, et al.: Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol* 1997; 96(1): 111-116.
10. Sawyers CL: Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340(17): 1330-1340.
11. Lin Y, et al.: Philadelphia-negative clonal hematopoiesis following imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: a report of nine cases and analysis of predictive factors. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 170(1): 16-23.

12. Babicka L, et al.: Complex chromosomal rearrangements in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 168(1): 22–29.
13. Hasford J, et al.: Analysis and validation of prognostic factors for CML. German CML Study Group. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17 Suppl 3: S49–54.
14. Hehlmann R, et al.: Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood* 1994; 84(12): 4064–4077.
15. Gale RP, et al.: Survival with bone marrow transplantation versus hydroxyurea or interferon for chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood* 1998; 91(5): 1810–1819.
16. Guilhot F, et al.: Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(4): 223–229.
17. Baccarani M, et al.: A randomized study of interferon-alpha versus interferon-alpha and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2002; 99(5): 1527–1535.
18. Gratwohl A, et al.: Bone marrow transplantation in Europe: major geographical differences. The European Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *J Intern Med* 1993; 233(4): 333–341.
19. Gratwohl A, et al.: 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* 1998; 352(9134): 1087–1092.
20. CML Autograft Trials Collaboration. Autologous stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia: A meta-analysis of six randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2006.
21. Druker BJ, et al.: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2408–2417.
22. Simonsson B, on behalf of the ISG.: Beneficial effects of cytogenetic and molecular response on long-term outcome in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukaemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM): update from the IRIS Study. *Blood* 2005; 106: 52a.
23. Hehlmann R, et al.: Imatinib-Kombinationstherapien – die neue CML-Studie IV. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2002; 127: 224.
24. Deininger MW, et al.: Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1637–1647.
25. Hughes T: ABL Kinase Inhibitor Therapy for CML: Baseline Assessments and Response Monitoring. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 211–218.
26. Mauro MJ: Defining and managing imatinib resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 219–225.
27. Gorre ME, et al.: Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001; 293(5531): 876–880.
28. Wang L, et al.: The role of serial BCR-ABL transcript monitoring in predicting the emergence of BCR-ABL kinase mutations in imatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2006; 91(2): 235–239.
29. Kantarjian H, et al.: Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006; 354(24): 2542–2551.
30. Weisberg E, et al.: AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer* 2006; 94(12): 1765–1769.
31. Talpaz M, et al.: Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006; 354(24): 2531–2541.
32. Quintas-Cardama A, et al.: Targeting ABL and SRC kinases in chronic myeloid leukemia: experience with dasatinib. *Future Oncol* 2006; 2(6): 655–665.