

Chronische Myeloische Leukämie (CML)

Aufbereitung des Vortrags „Chronische Myeloische Leukämie“ auf dem DLH-Patienten-Kongress, 18./19.6. 2011 in Würzburg. *Referentin: Dr. Susanne Sauße, III. Med. Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Pettenkofer Str. 22, 68169 Mannheim, susanne.saussele@medma.uni-heidelberg.de*

Einleitung

Bei der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML) sind die weißen Blutkörperchen [Leukozyten] vermehrt. Bei der Erstdiagnostik haben einige Patienten über 500.000 Leukozyten, andere „nur“ 30.000 [Normalwert: 4.000-10.000]. Die Vorstufen der weißen Blutkörperchen, die sich normalerweise nur im Knochenmark befinden, werden bei der CML aus dem Knochenmark ausgeschwemmt und sind deshalb auch im Blut nachweisbar. Die Blutplättchen sind oft ebenfalls erhöht.

Zugrunde liegende Genveränderung

Der CML liegt eine Genveränderung zugrunde, die in allen CML-Zellen nachweisbar ist. Meistens kann man nicht genau sagen, warum es zu der Genveränderung gekommen ist. Bei der Ursachenforschung ist noch vieles im Unklaren. Viele gehen davon aus, dass es sich um eine zufällige Neuordnung von Genen handelt und sich die betroffenen Zellen im Körper ausbreiten. Der Mensch hat 23 Chromosomen-Paare. Bei der CML wird der untere Teil vom Chromosom 9 (mit dem ABL-Gen) auf das Chromosom 22 übertragen. Dieses ist dadurch etwas kürzer als normal und wird als „Philadelphia-Chromosom“ bezeichnet [vgl. Abb.1].

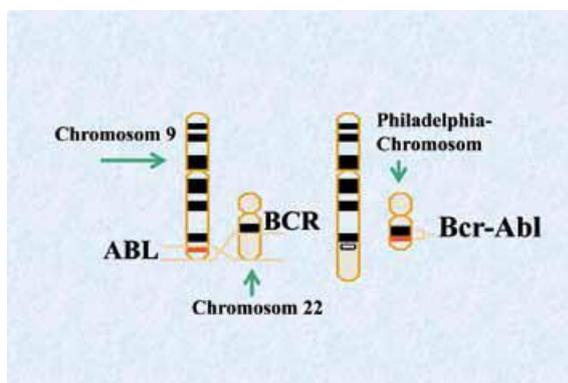


Abb. 1: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms. An der Verbindungsstelle entsteht ein neues Gen, das BCR-ABL-Gen, das den genetischen Code für das BCR-ABL-Protein enthält. Dieses Protein, ein Enzym aus der Gruppe der Tyrosinkinasen, führt zur unkontrollierten Vermehrung der CML-Zellen.

Zytogenetik und PCR

Die Knochenmarkpunktion ist immer Bestandteil der Diagnostik. Für eine Chromosomenuntersuchung (Zytogenetik) braucht man teilbare Zellen, denn nur an diesen kann man die Chromosomen untersuchen. Solche Zellen befinden sich in ausreichender Menge im Knochenmark.

Die Gen-Veränderung kann man mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) auch im Blut nachweisen. Bei der quantitativen PCR kommt es auf den Vergleich zu einem Kontroll-Gen an. Der Wert sollte idealerweise immer weiter absinken bis unter die 0,1%-Grenze.

Ein Problem ist, dass die PCR-Befunde zwischen den Laboren schwanken können. Es wurde daran gearbeitet, die Befunde zu standardisieren. Die Befunde aus standardisierten Laboren sind mit einem (IS) gekennzeichnet (IS = Internationale Skala). In Deutschland sind ca. 20 Labore standardisiert. An einer weiteren Standardisierung wird gearbeitet.

Krankheitsverlauf

Unbehandelt geht die CML von der chronischen Phase über die akzelerierte Phase in die Blastenkrise über. Die Übergänge sind fließend. Wann die CML in die nächste Phase übergeht, kann man nicht vorhersagen.

Die BCR-ABL-Veränderung ist mit einer gewissen genetischen Instabilität verbunden, d.h. die Zellen sammeln zusätzliche genetische Veränderungen an. Dann spricht man von Akzeleration. Irgendwann entgleist die Krankheit und geht in die Blastenkrise über. Die Blastenkrise ist dadurch gekennzeichnet, dass sehr unreife Zellen das Bild beherrschen, während die reifen Zellen verschwunden sind. Dieser Zustand ähnelt einer akuten Leukämie.

Therapieziele

Zunächst wird eine sog. **hämatologische Remission** angestrebt. Das bedeutet, dass sich die weißen Blutkörperchen, der rote Blutfarbstoff (der Hb-Wert) und die Blutplättchen (Thrombozyten) wieder normalisieren. Das nächste Therapieziel ist eine **zytogenetische Remission**. Das heißt, dass das Philadel-

phia-Chromosom verschwindet. Interferon war früher früher die Standardtherapie. Unter dieser Therapie haben 10-15% der Patienten eine zytogenetische Remission erreicht. Man wusste schon in der Interferon-Zeit, dass Patienten, die dieses Ziel erreichen, einen Überlebensvorteil haben. Das nächste Ziel ist die **molekulare Remission**. Hierbei sinkt der BCR-ABL-Wert. Schon zu Interferon-Zeiten haben einige Patienten so gut auf Interferon angesprochen, dass man BCR-ABL nur noch mit den sensitivsten Methoden in der PCR nachweisen konnte. Unter der Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren [Abk. **TKI** (Imatinib/Glivec® u.a.), Inhibitor = Hemmer] ist es heute sogar möglich, dass man selbst mit der sensitivsten Methode nichts mehr sieht. Man weiß noch nicht, ob das einer Heilung entspricht.

Es kann leider auch unter TKI vorkommen, dass man trotz einer sehr guten Remission einen Rückfall (Rezidiv) bekommt. Rückfall heißt, dass man nach einer Remission die Leukämie wieder im Blut sieht. Die weißen Blutkörperchen steigen wieder an, man ist wieder BCR-ABL- und/oder Philadelphia-positiv.

Imatinib

1998 wurde in Phase I/II-Studien der TKI Imatinib [Glivec®] eingeführt, und man hat sehr schnell erkannt, dass damit ein sehr gutes Ansprechen erreicht werden kann. Das Medikament ist 2002 in Deutschland zugelassen worden.

Imatinib unterbricht ein Wachstumssignal in der Zelle. Dadurch vermehren sich die weißen Blutkörperchen nicht weiter. Imatinib wurde speziell entwickelt, um an der zugrundeliegenden Störung bei der CML, dem BCR-ABL-Protein, anzusetzen. Imatinib wirkt tatsächlich sehr zielgenau.

Inzwischen sind außer Imatinib auch die TKI Nilotinib [Tasigna®] und Dasatinib [Sprycel®] zugelassen. Sie wirken zwar sehr ähnlich, aber im Detail doch etwas anders. Bei Resistenz auf Imatinib ist daher eine Umstellung der Therapie in den meisten Fällen möglich.

Die Einführung von Imatinib war ein sehr großer Fortschritt. Die Überlebensraten sind auf über 90% nach fünf Jahren gestiegen.

Die erste große Phase III-Studie, in der Imatinib untersucht wurde, war die sog. **IRIS-Studie**. Noch immer werden aktuelle Auswertungen dieser Studie präsentiert. Allerdings wird nur noch ca. ein Drittel bis ein Viertel der Patienten, die ursprünglich eingeschlossen wurden, in der Studie behandelt.

CML-IV-Studie

Die **CML-IV-Studie** hatte ursprünglich fünf Therapiearme. In drei Armen wurden folgende Therapievarianten untersucht:

- Imatinib 400 mg (derzeitige Standardtherapie)
- Imatinib 400 mg plus Interferon
- Imatinib 800 mg (Hochdosis-Imatinib)

Eine Auswertung der Daten zeigte, dass Patienten im 800 mg-Arm deutlich schneller ein gutes molekulares Ansprechen (**MMR; major molecular response; BCR-**

ABL < 0,1% IS) erreichen. [Wenn der Wert unter 0,01% liegt, spricht man von kompletter molekularer Remission (**CMR; complete molecular response**) – auch wenn BCR-ABL noch nachweisbar ist. Dieser Begriff ist verwirrend, zwischenzeitlich sind Begriffe wie **CMR⁴** und **CMR^{4,5}** eingeführt. Eine Standardisierung ist in Arbeit.] Offenbar haben die Patienten von der höheren Imatinib-Dosis profitiert. Die Patienten in diesem Arm haben allerdings, wenn man alle zusammenfasst, durchschnittlich nur 628 mg eingenommen. Das liegt daran, dass die Dosis bei Unverträglichkeit reduziert werden konnte. Außerdem wurde über vier Wochen einschleichend behandelt. Bei den Nebenwirkungen gab es keinen großen Unterschied. Es waren etwas mehr geringgradige Ödeme aufgetreten und die weißen Blutkörperchen waren im 800 mg-Arm häufiger erniedrigt, sodass man eine Therapiepause machen musste.

Nebenwirkungen von Imatinib

Einige Patienten werden resistent auf Imatinib oder vertragen es nicht. In der **IRIS-Studie** haben bis zu 40% der Patienten das Medikament abgesetzt. Die Hauptnebenwirkungen sind Ödeme und Muskelkrämpfe. Diese sind z.T. nicht beherrschbar, auch nicht mit Magnesium. Man muss dann ggf. die Therapie umstellen, insbesondere da man jetzt die Möglichkeit dazu hat. Unter Imatinib-Therapie muss auch auf den Knochenstoffwechsel geachtet und regelmäßig der Kalzium- und Phosphathaushalt kontrolliert werden.

Pegyliertes Interferon

In der französischen **SPIRIT-Studie** wurde im Gegensatz zur **CML IV-Studie** pegyliertes Interferon verwendet. Pegyliertes Interferon wird nur einmal pro Woche gespritzt (das nicht-pegylierte dreimal pro Woche). Es wurden folgende Therapiearme verglichen:

- 400 mg Imatinib
- 600 mg Imatinib
- 400 mg Imatinib + Ara-C
- 400 mg Imatinib + peg. Interferon, 90 µg/Woche

Das Ansprechen im Therapiearm Imatinib + pegyliertes Interferon war deutlich besser: 57% waren nach einem Jahr in guter molekularer Remission. Verglichen mit Imatinib 400 mg waren es annähernd doppelt so viele.

Daten der nordischen CML-Studiengruppe, die im Juni 2011 veröffentlicht wurden, zeigen ebenfalls einen Vorteil für Imatinib + pegyliertes Interferon im Vergleich zu Imatinib allein.

Im Jahr 2010 gab es zwei wichtige Veröffentlichungen zur **Erstlinien-Therapie** mit neuen Substanzen. Beim Vergleich der beiden Studien **DASISION** und **ENESTnd** muss man allerdings vorsichtig sein, denn sie hatten einen anderen primären Endpunkt.

Dasatinib

In der **DASISION-Studie** wurde Dasatinib [Sprycel®], 100 mg einmal pro Tag, verglichen mit Imatinib 400 mg. Der primäre Endpunkt war in

dieser Studie die bestätigte komplette zytogenetische Remission (**CCR**, complete cytogenetic response). Das heißt, es musste zweimal Knochenmark punktiert werden, und in beiden Knochenmarkpunktionen durften keine Philadelphia-positiven Zellen mehr sein. Dasatinib war besser im Erreichen der bestätigten kompletten zytogenetischen Remission nach 12 und auch nach 18 Monaten. Der Vorteil war jeweils signifikant, d.h. statistisch deutlich. Es gibt in dieser Studie noch keine Überlebensdaten. Nach achtzehn Monaten ist hier kein Unterschied zu erwarten. Bezüglich der guten molekularen Remission (**MMR**) war Dasatinib ebenfalls deutlich besser als Imatinib. Einschränkend muss man allerdings sagen, dass die MMR nicht der primäre Endpunkt war. Die Ergebnisse sind dann anders zu bewerten.

Dasatinib wirkt stärker als Imatinib. Es hat aber auch Nachteile, weil es außer BCR-ABL noch viele andere Proteine hemmt, die im Körper vorkommen.

Nebenwirkungen von Dasatinib

Oberflächliche Ödeme und Gesichtswater treten unter Dasatinib seltener auf. Auch Übelkeit und Erbrechen, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfe sind unter Dasatinib seltener. Eine Verminderung der Blutplättchen sowie Pleuraergüsse treten häufiger auf. Alle anderen Nebenwirkungen sind unter Imatinib und Dasatinib ähnlich häufig.

Pleuraergüsse sind eine Nebenwirkung, auf die man besonders achten muss. Sie treten manchmal wie aus dem Nichts auf, auch ohne dass Vorerkrankungen am Herzen vorliegen, unter Umständen erst nach 1-2 Jahren Behandlung oder noch später. Sie sind manchmal so ausgeprägt, dass sie punktiert werden müssen. Bei einem Pleuraerguss sammelt sich Wasser zwischen den Rippenfellern an. Ein Pleuraerguss ist oft einseitig, kann aber erheblich beim Atmen behindern. Früher, als man noch nicht mit dieser Nebenwirkung gerechnet hat, waren die Pleuraergüsse z.T. sehr ausgeprägt, weil es lange gedauert hat, bis man sie bemerkte. Wenn Patienten bemerken, dass sie schlechter atmen können, sollen sie sofort mit ihrem behandelnden Arzt Kontakt aufnehmen.

Nilotinib

Auch Nilotinib (Tasigna[®]) wurde in der Erstlinientherapie mit Imatinib verglichen. Die sog. **ENESTnd-Studie** hatte folgende Therapiearme:

- 300 mg Nilotinib 2 x am Tag (gesamt 600 mg)
- 400 mg Nilotinib 2 x am Tag (gesamt 800 mg)
- 400 mg Imatinib

Der primäre Endpunkt in dieser Studie war die **molekulare Remission** nach zwölf Monaten (nicht die **zytogenetische Remission** wie in der DASISION-Studie). Beide Nilotinib-Arme waren im Hinblick auf das Erreichen einer guten molekularen Remission (MMR) im Vergleich zu 400 mg Imatinib besser. Hinsichtlich der zytogenetischen Remission ist der Unterschied nicht ganz so ausgeprägt. Unter Nilotinib traten weniger Krankheitsprogressionen auf, es gab also weniger Fortschreiten der Erkrankung. Die Unterschiede sind signifikant, aber es handelt sich um kleine Zahlen.

Nebenwirkungen von Nilotinib

Nebenwirkungen werden auf einer Skala in verschiedene Grade (1-4) eingeteilt. Bei Nebenwirkungen Grad 3/4 handelt es sich um schwere Nebenwirkungen. Grad 1/2 ist nicht so gravierend, aber solche Nebenwirkungen können im täglichen Leben, wenn man Medikamente dauerhaft einnehmen muss, sehr belastend sein. Wenn man alle Grade betrachtet, also auch Grad 1/2, sieht man einen erheblichen Nachteil bei Übelkeit und Durchfall für Imatinib verglichen mit Nilotinib. Auch bezüglich der Ödeme und Muskelkrämpfe ist Imatinib deutlich schlechter verträglich. Es gibt aber auch Nebenwirkungen, die unter Nilotinib häufiger auftreten: Hautausschlag und Kopfschmerzen. Patienten, die 1-2 Wochen Nilotinib genommen haben, haben manchmal so starke Kopfschmerzen, dass sie das Medikament nicht mehr einnehmen wollen. Aber nach dieser Phase verschwinden die Kopfschmerzen wieder. Juckreiz und Haarausfall kommen unter Nilotinib ebenfalls etwas häufiger vor. Fatigue (ausgeprägte Erschöpfung) und Anämie treten unter Imatinib und Nilotinib ähnlich häufig auf. Ein Mangel an weißen Blutkörperchen [Neutropenie] ist etwas häufiger unter Imatinib, während ein Blutplättchenmangel etwas seltener ist. Wenn die Blutzellen zu stark vermindert sind, muss man mit der Therapie pausieren.

Neuer Standard für die Ersttherapie?

Es ergeben sich also Vorteile für Dasatinib und Nilotinib in der Ersttherapie, und es stellt sich die Frage, ob nicht eine dieser – ebenfalls für diese Anwendung zugelassenen – Substanzen anstelle von Imatinib eingesetzt werden sollte. Es ist sicherlich nicht falsch, wenn man weiterhin als Ersttherapie Imatinib 400 mg bekommt. Patienten sollten aber über die drei Möglichkeiten mit ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen aufgeklärt werden. Bestimmte Begleiterkrankungen können wegen des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils Einfluss auf die Auswahl des Medikamentes haben. Nilotinib und Dasatinib haben den Nachteil, dass es im Vergleich zu Imatinib weniger Daten zu ihrer Anwendung gibt. Man weiß noch nicht so viel über ihre Langzeitnebenwirkungen. Bei Imatinib hat man nun mehr als 10 Jahre Erfahrung. Die Studien zur Ersttherapie von Dasatinib und Nilotinib waren Zulassungsstudien der Pharmaindustrie. Die Deutsche CML-Studiengruppe plant, die Ergebnisse in eigenen Untersuchungen – sog. Therapieoptimierungsstudien – nachzuvollziehen. [nähere Informationen zu laufenden CML-Studien: www.kompetenznetz-leukaemie.de].

CML-Experten des **Europäischen Leukämienetzes (ELN)** tauschen sich aus und diskutieren über Studienergebnisse, wie relevant sie sind, was als Standard anzusehen ist und welche Fragen als nächstes geklärt werden müssen. Entsprechende Empfehlungen (sog. ELN-Recommendations) können eingesehen werden unter: <http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/recommendations/>.

Monitoring

Die CML-Experten im Europäischen Leukämienetz haben Kriterien für die Beurteilung der Qualität des

Zeitpunkt	Optimales Ansprechen	Suboptimales Ansprechen	Versagen	Warnzeichen
Diagnose				Hochrisiko
3 Monate	CHR + mind. minore CR (Ph+ ≤ 65%)	Keine CR (Ph+ > 95%)	Keine CHR	klonale chromosomale Aberration in Ph+ Zellen
6 Monate	Mindestens PCR (Ph+ ≤ 35%)	Weniger als PCR (Ph+ > 35%)	Keine CR (Ph+ > 95%)	
12 Monate	CCR	PCR (Ph+ zwischen 1 und 35%)	Weniger als PCR	< MMR
18 Monate	MMR	Weniger als MMR	(Ph+ > 35%)	Keine MMR
Zu jedem Zeitpunkt	Anhaltende oder sich verbessernde MMR	Verlust der MMR oder Imatinib-sensitive Mutationen	Weniger als CCR	Anstieg der BCR-ABL-Last oder zusätzliche klonale chromosomale Aberrationen in Ph-Zellen

Abb. 2: Definition von optimalem und suboptimalem Ansprechen, Therapieversagen und Warnzeichen [CHR = komplette hämatologische Remission, CR = zytogenetische Remission, PCR = partielle zytogenetische Remission, CCR = komplette zytogenetische Remission, MMR = gute (major) molekulare Remission, Ph+ = Philadelphia-positiv, klonale chromosomale Aberrationen = Chromosomenveränderungen in einer Zelle und allen ihren Tochterzellen] Quelle: Baccarani, JCO 2009

Therapieansprechens entwickelt [vgl. Abb.2]. Die ursprünglich für Imatinib entstandene Tabelle ist so lange gültig bis es eine andere gibt. Die Tendenz könnte sein, dass die verschiedenen Etappenziele zukünftig früher erreicht werden sollen und zytogenetische Befunde durch PCR-Befunde ergänzt werden.

Nach 3 Monaten sollte eine komplette hämatologische Remission (CHR, complete hematologic response) mit Normalisierung der Blutwerte erreicht sein. Dazu gehört auch die Milzgröße. Ohne die Milzgröße kann man nicht sagen, ob ein Patient in kompletter hämatologischer Remission ist. **Nach 6 Monaten** sollten in der zytogenetischen Untersuchung weniger als 35% Philadelphia-positive Zellen zu sehen sein (PCR, partial cytogenetic response). **Nach 12 Monaten** sollte man eine komplette zytogenetische Remission (CCR) erreicht haben. Es ist sicher bewiesen, dass ein Patient bessere Chancen im weiteren Verlauf hat, wenn zu diesem Zeitpunkt eine komplette zytogenetische Remission erreicht ist. **Nach 18 Monaten** sollte man eine gute molekulare Remission (MMR) erreicht haben. Hier sind die Daten nicht so eindeutig wie für die komplette zytogenetische Remission. Es hängt auch davon ab, wer die PCR-Untersuchung macht, ob sie standardisiert ist, ob man um einen Wert schwankt und wie die Dynamik ist. Zu jedem Zeitpunkt ist es gut, wenn man ein anhaltendes oder verbessertes molekulares Ansprechen hat.

Von einem **Therapieversagen** spricht man, wenn der Patient nach 3 Monaten kein hämatologisches Ansprechen hat oder nach 6 Monaten kein zytogenetisches Ansprechen (immer noch mehr als 95% Philadelphia-positive Zellen). Ein Versagen ist des Weiteren, wenn die partielle zytogenetische Remission nach 12 Monaten nicht erreicht ist. Die Therapie sollte dann umgestellt werden. Wenn man nach 12 Monaten keine MMR erreicht hat, ist dies nur ein Warnzeichen. Das bedeutet, dass man die Therapie fortsetzen kann, aber den weiteren Verlauf engmaschig beobachten muss. Weitere Warnzeichen sind zusätzliche Chromosomen-Veränderungen und ein Anstieg des BCR-ABL-Wertes

Nach den ELN-Empfehlungen muss man nicht mehr jährlich das Knochenmark untersuchen, wenn eine stabile MMR erreicht ist. Wenn allerdings noch andere Probleme bestehen, z.B. grenzwertige Leukozyten und Thrombozyten, wird öfter nachgesehen. TKI können zu einer Verminderung der Blutzellwerte führen. Dann muss man vorsichtig sein und ggf. die Dosis reduzieren. Es könnte sein, dass sich eine Fibrose (Verfaserung) im Knochenmark entwickelt. Bei einer Knochenmarkuntersuchung kann man außerdem prüfen, ob zusätzliche Chromosomen-Veränderungen aufgetreten sind - ein wichtiges Warnzeichen. Die Therapiestrategie muss dann geändert werden, bevor der Patient eine Akzeleration oder Blastenkrise entwickelt. In seltenen Fällen kommt es vor, dass Patienten trotz PCR-Negativität Chromosomen-Veränderungen entwickeln.

Versagen der Ersttherapie

Wenn man ein Medikament einnimmt, gibt es viele Faktoren im Körper, die einen Einfluss darauf haben, wie viel Wirkstoff am Wirkort tatsächlich ankommt. Wichtig ist z.B., wie das Medikament im Verdauungstrakt aufgenommen wird. Auch der Stoffwechsel in der Leber spielt eine Rolle. Alles, was über ein bestimmtes Enzym (CYP3A4) verstoffwechselt wird, kann in den Stoffwechsel von Imatinib eingreifen. Deswegen muss man auf mögliche Wechselwirkungen achten. Es gibt Listen im Internet [www.wikipedia.org, englische Version, dann im Suchfeld CYP3A4 eingeben], auf denen man nachsehen kann.

Ein Nachteil von Nilotinib ist, dass man das Medikament erst nach zweistündiger Nüchternheit einnehmen darf. Imatinib hingegen ist manchmal mit Essen besser verträglich.

Des Weiteren können Punktmutationen auftreten, die zu einer Veränderung des BCR-ABL-Moleküls führen. Imatinib passt dann nicht mehr so gut, und es kommt zu einem Wirkungsverlust. Punktmutationen können aber auch unter einer Therapie mit Nilotinib und Dasatinib auftreten. Wenn die Mutationen unter Imatinib auftreten, kann man fast immer auf Nilotinib oder Dasatinib umstellen. Bei einigen Mutationen

kommt eher Nilotinib, bei anderen eher Dasatinib in Frage. Bei Vorliegen der sog. T315I-Mutation wirken weder Imatinib, Nilotinib noch Dasatinib. Über die weitere Therapie muss in diesem Fall ganz individuell entschieden werden (s.u.).

Stammzelltransplantation (SZT)

Bis zum Jahr 2000 wurden alle CML-Patienten, bei denen dies möglich war, stammzelltransplantiert. Nach der Einführung von Imatinib ist die Zahl der Stammzelltransplantationen (SZT) stark gesunken. Das ist grundsätzlich eine positive Entwicklung, allerdings ist jetzt ein Punkt erreicht, an dem einige Patienten zu spät transplantiert werden. So ist die Zahl der Transplantationen in Blastenkrise und Akzeleration über die Zahl der Transplantationen in chronischer Phase gestiegen. Patienten in Akzeleration oder Blastenkrise haben aber schlechtere Therapieergebnisse unter Stammzelltransplantation. Das heißt, wenn man bereits mit einem oder gar zwei TKI ohne Erfolg behandelt wurde, muss man frühzeitig an die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation denken und einen Spender suchen. In der Zwischenzeit kann man einen weiteren TKI einsetzen. Wenn das Ansprechen wieder nicht gut ist, kann man ggf. direkt zur Stammzelltransplantation übergehen. In der CML-IV-Studie haben einige Patienten eine Stammzelltransplantation erhalten, u.a. weil sie noch kein großes Vertrauen in Imatinib hatten. Ein anderer Teil der Patienten hatte nicht so gut auf Imatinib angesprochen, und Nilotinib und Dasatinib gab es noch nicht. Das Überleben der transplantierten Patienten ist mit 90% nach drei Jahren sehr gut. Für Patienten in Akzeleration und Blastenkrise ist das Überleben deutlich schlechter – aber besser als mit TKI. Daher sollte eine SZT rechtzeitig erfolgen.

Wenn die Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt

Wenn man eine T315I-Mutation oder gravierende Nebenwirkungen auf TKI hat und nicht stammzelltransplantiert werden kann, ist zum einen Hydroxyurea eine Therapiemöglichkeit, aber auch Interferon ist ein gutes Mittel in einer solchen Situation.

Es gibt außerdem einen ganz neuen TKI: Ponatinib. Dieses Medikament wird gerade in einer Studie untersucht. Es konnten Patienten eingeschlossen werden, die schon zwei TKI erfolglos eingenommen haben, sowie Patienten, bei denen die T315I-Mutation aufgetreten ist. Inzwischen ist die Studie geschlossen. Es zeigte sich, dass es sehr gute Ansprechraten und sogar einen hohen Anteil kompletter zytogentischer Remissionen gab. Die Herstellerfirma strebt die Zulassung an, 2012 ist voraussichtlich damit zu rechnen.

Therapietreue, Compliance, Adhärenz

Der Begriff „Compliance“ bedeutet „Therapietreue“ und ist für viele geläufiger als der Begriff „Adhärenz“. Es gibt eine Studie aus England, in der Patienten ohne ihr Wissen eine Medikamentendose gegeben wurde, die automatisch registrierte, wenn sie aufgeschraubt wurde. Nach drei Monaten haben die Patienten die Dose abgegeben. So zeigte sich z.B. bei einigen Patienten, dass sie nicht an 90 Tagen, son-

dern nur an 70 Tagen geöffnet wurde. Die Dose war aber trotzdem leer. Die Ergebnisse sind lehrreich, denn es stellte sich heraus, dass es einen starken Zusammenhang zwischen Therapietreue und Therapieansprechen gab. **95%** der Patienten, die mehr als 90% der Tabletten eingenommen haben, haben die gute molekulare Remission erreicht, aber nur **25%** der Patienten, die weniger als 90% der Tabletten eingenommen haben.

Das Thema Therapietreue muss Ärzten und Patienten noch viel bewusster werden. Jeder Patient sollte für sich persönlich überlegen, wie er sich bisher hinsichtlich der Therapietreue verhalten hat. Ganz wichtig ist, dem Arzt ehrlich zu antworten, wenn er nachfragt, z.B. dass man die Tablette fünfmal vergessen hat oder dass man die Tablette aus bestimmten Gründen nicht nehmen konnte oder wollte. Es kommt auch vor, dass Patienten, die durch das Medikament Ödeme um die Augen haben und am Wochenende ausgehen wollen, sog. „Weekend-Holidays“ nehmen. Das sollte man auf jeden Fall mit dem Arzt besprechen, und auch die Ärzte müssen die Patienten zunehmend darauf ansprechen.

Ausblick: Heilung?

In einer französischen Studie (**STIM-Studie**, „Stopp Imatinib“) wurde an 100 Patienten untersucht, ob man Imatinib absetzen kann. Die Patienten mussten für mindestens zwei Jahre in kompletter molekularer Remission (**CMR**) sein. Dann wurde Imatinib unter monatlicher Kontrolle der PCR-Werte (= molekulares Monitoring) abgesetzt. Die Nachbeobachtungszeit liegt bei 21 Monaten, und es zeigte sich, dass innerhalb von sechs Monaten viele Patienten einen *molekularen* Rückfall bekommen haben, d.h. der PCR-Wert ist wieder gestiegen. Auf der anderen Seite ist es aber bei **knapp 40%** der Patienten bisher nicht zu einem molekularen Rückfall gekommen.

In Deutschland wurde in einer Studie eine Erhaltungstherapie mit Interferon geprüft. Die Patienten wurden mit Imatinib plus Interferon behandelt und haben später Imatinib, als sie in sehr guter Remission waren, abgesetzt. Die Behandlung mit Interferon wurde in niedriger Dosis fortgesetzt. Ca. ein Viertel der Patienten hatte einen *molekularen* Rückfall, die übrigen Patienten sind weiter in Remission.

Trotz dieses vielversprechenden Ergebnisses ist dringend davon abzuraten, einen Absetzversuch außerhalb einer kontrollierten Studie zu machen.

Es ist zurzeit eine europäische Studie zu diesem Thema in Planung (**EUROSKI-Studie: European Stop Kinase-Inhibitor**).