

Die Leukämien TEIL 2/4

Wir beginnen mit dem zweiten Teil unserer Serie über Leukämien – unsere Serie umfasst insgesamt vier Teile. In dieser Ausgabe werden wir uns mit der myeloischen Leukämie (CML) beschäftigen, die chronisch verläuft. In der vorherigen Ausgabe sprachen wir bei der Einführung über Leukämie im Allgemeinen und haben detailliert über die akute myeloische Leukämie (AML) berichtet. Falls Sie dieses Thema auffrischen möchten, können Sie das Dokument unter folgender Adresse herunterladen: http://cancer.lu/sites/cancer/files/files/IC86_Leuk%C3%A4mien%281%29.pdf



Dr Laurent Plawny
Hämato-Onkologe

Die chronische myeloische Leukämie (CML)

Was ist eine chronische myeloische Leukämie (CML)?

Die chronische myeloische Leukämie ist eine myeloproliferative Neoplasie, das heißt eine Krankheit, in deren Verlauf **reife weiße Blutkörperchen** unkontrolliert produziert werden. Die unkontrollierte Vermehrung betrifft vor allem die Granulozyten (Neutrophile, Basophile und Eosinophile), die in stark erhöhter Menge im Blut des Kranken nachweisbar sind. Ohne entsprechende Behandlung führt die unkontrollierte Vermehrung zu einer Anhäufung von jungen Zellen im Knochenmark und später zu einer Form von akuter Leukämie; dann spricht man von einer Akzelerationsphase und Blastenkrise.

Welches sind die Ursachen?

Bei allen chronischen myeloischen Leukämien findet man eine Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22. Ein Teil des Chromosoms 9 ist in das Chromosom

22 eingebaut. Das Produkt dieser Fusion ist ein Gen, das den „Bauplan“ für ein Protein trägt, das Tyrosinkinase BCR-ABL genannt wird. Dieses Protein regt die myeloischen Stammzellen an, eine übergroße Menge Granulozyten herzustellen.

Wie groß ist die Häufigkeit?

Die chronische myeloische Leukämie ist ein **seltenes Leiden**. Die Inzidenz beträgt in einigen europäischen Ländern zwei Fälle pro 100.000 Einwohner jährlich. Die CML tritt bei Männern etwas häufiger auf als bei Frauen. Es handelt sich um eine Krankheit, die bei Erwachsenen ausbricht, das durchschnittliche Diagnosealter beträgt 53 Jahre.

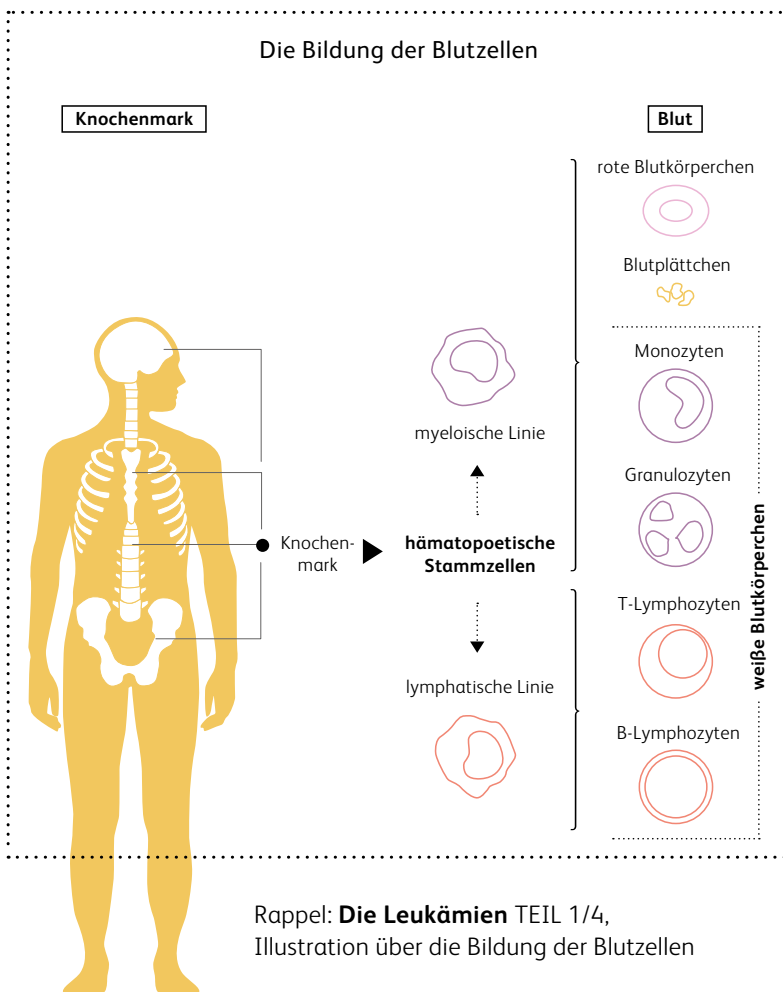
Welche Symptome gibt es?

Die Symptome der chronischen Leukämie sind relativ **unspezifisch** und können **Müdigkeit** oder **Gewichtsverlust**, eine **Anfälligkeit für**

Infektionen oder auch **Kurzatmigkeit** im Fall einer Anämie sein. Die Splenomegalie (**Vergrößerung der Milz**) ist sehr häufig. Eine mögliche Diagnose wird durch ein Blutbild nahegelegt, das eine erhöhte Anzahl von Neutrophilen bei einer gleichzeitigen *Myelemma* zeigt, das heißt, das Vorhandensein von jungen Zellen in allen ihren Entwicklungsstadien. Zudem erkennt man eine konstante Zunahme der anderen weißen Blutkörperchen aus der granulozystischen Linie, die Eosinophilen und die Basophilen. Manchmal können auch die anderen Linien gehemmt sein und man kann eine Anämie oder eine Thrombopenie erkennen.

Wie wird die Krankheit diagnostiziert?

Ein Verdacht auf die Krankheit wird durch eine **Blutanalyse** bestätigt, die eine Zunahme von Neutrophilen, Basophilen und Eosinophilen sowie das Vorhandensein von jungen Zellen in allen ihren Entwicklungsstadien



(*Myeloma*) zeigt. In diesem Stadium kann das Produkt der Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 (die Fusionstranskripte) im Blutbild nachgewiesen werden. Sein Nachweis und seine Quantifizierung sind für die Behandlung und für die Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung von entscheidender Bedeutung. Die sichere Diagnose wird durch eine **Knochenmarkpunktion** erstellt, durch die sich das Stadium bestimmen lässt, in dem sich die Krankheit befindet. Ferner wird eine Suche nach einer Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 und nach Fusionstranskripten durchgeführt, um die Diagnose zu bestätigen und einen

Referenzwert für die Überwachung des Krankheitsverlaufs zu erstellen.

Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Vor den 2000er-Jahren bestand die Behandlung der CML in einer oralen Chemotherapie, der Verabreichung von Interferon und von Chemotherapien, die von der Behandlung akuter myeloischer Leukämien übernommen wurden, sowie aus einer Allogtransplantation. Leider erlaubten diese Therapieansätze lediglich eine Lebenserwartung von maximal 4 Jahren. Die Entwicklung von Medikamenten, die speziell die Tyrosinkinase BCR-

ABL blockieren, revolutionierte die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämien. Während die mittlere Lebenserwartung der Patienten, die nicht in den Genuss dieser Behandlung kommen, vier Jahre nicht übersteigt, überleben Patienten die an einer chronischen myeloischen Leukämie leiden, dank dieser Medikamente schon 16 Jahre seit deren allgemeinen Zulassung. Derzeit gibt es drei Moleküle, die den Patienten für die Erstlinientherapie zur Verfügung gestellt werden können:

... Imatinib (Glivec®) ist das erste Molekül, das als erster BCR-ABL-Hemmer entwickelt wurde.

... Nilotinib (Tasigna®) stellt für BCR-ABL eine stärkere Affinität dar und wurde als Zweitlinientherapie entwickelt.

... Dasatinib (Sprycel®) stellt für BCR-ABL ebenfalls eine stärkere Affinität dar.

Angesichts der beeindruckenden Ergebnisse der neuen Moleküle beim Hervorrufen einer schnellen und profunden Antwort wurden diese Medikamente analysiert und als Erstlinientherapie zugelassen. Trotz des Fortschritts, den die Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten und zweiten Generation darstellen, können einige Patienten einen Rückfall erleiden: In diesem Fall ermöglichen neue Tyrosinkinase-Hemmer wie Bosutinib (Bosulif®) oder Ponatinib (Iclusig®) den Erhalt dauerhafter Antworten. Die Behandlung mit BCR-ABL-Hemmern ist nicht nur hinsichtlich ihrer Wirkungsweise innovativ, sondern auch aufgrund ihrer Verabreichungsform.

Es handelt sich um **orale Medikamente**. Die orale Einnahme hat den Vorteil, dass sie mit einem normalen und aktiven Leben vereinbar ist und es dem Patienten ermöglicht, das Krankenhaus zu verlassen.

Gibt es bei der oralen Behandlung keine Nebenwirkungen?

Auch wenn die Tyrosinkinase-Inhibitoren ein normales und aktives Leben ermöglichen, sind sie dennoch nicht frei von Nebenwirkungen.

.... Die Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind relativ zahlreich und jedes neue Medikament muss hinsichtlich dieses Risikos sorgfältig analysiert werden.

.... Die Wechselwirkungen mit Lebensmitteln stellen ebenfalls ein großes Problem dar. Die Einnahme von Glivec® beim Essen kann beispielsweise die Absorption des Medikaments beeinträchtigen. Fette können hingegen die Absorption von Tasigna® begünstigen und dadurch die Nebenwirkungen des Medikaments verstärken. Die Verpflichtung, diese Medikamente außerhalb der Mahlzeiten und zu festen Zeiten einzunehmen, kann sich langfristig als schwierig herausstellen. Allein Sprycel® bringt diese Notwendigkeit nicht mit sich.

.... Die Nebenwirkungen dieser Medikamente sind zahlreich und können von Übelkeit, Durchfall, Muskelkrämpfen und Hautreaktionen bis zur Verringerung der Zahl der roten Blutkörperchen, der Blutplättchen oder der normalen

weißen Blutkörperchen reichen. Je nach der Stärke der Nebenwirkungen muss die Dosis des Medikaments reduziert werden. Andere Nebenwirkungen treten nur bei gewissen Molekülen auf: Tasigna® kann eine Diabetes dekompensieren, Sprycel® kann Pleuraergüsse (Wasser, das sich im Rippenfell ansammelt) hervorrufen.

.... Eine nicht zu unterschätzende Nebenwirkung kann die Behandlung mit Tyrosinkinase-Hemmern erschweren: In jüngster Zeit wurden zeitweise Arterienverschlüsse (Infarkt, Ischämie der unteren Gliedmaßen) bei Patienten beschrieben, die bereits andere arterielle Risikofaktoren aufwiesen (erhöhter Cholesterinspiegel, Diabetes, Bluthochdruck, individuelle Krankengeschichte). Dieses Problem wird vor allem bei Tasigna®- und Inklusig®-Patienten beschrieben, auch wenn eine Erhöhung der arteriellen Risiken für andere neue Inhibitoren beschrieben wird. Die Wahl der Behandlung muss also die Risikofaktoren sowie die Begleiterkrankungen des Patienten berücksichtigen.

Ist die Behandlung ein Leben lang notwendig?

Zu Beginn der 2000er-Jahre galt die Behandlung als eine langfristige Maßnahme. Neuere Studien über den Abbruch der Behandlung zeigten jedoch, dass etwa die Hälfte der Patienten ihre Behandlung endgültig unterbrechen kann. Folgende Faktoren erlauben eine Prognose, ob ein Patient nach dem Ende der Behandlung einen Rückfall erleidet oder nicht:

.... Der klinische Score zu Beginn der Krankheit (Hasford-Score, Sokal, oder EUTOS).

.... Das schnelle Verschwinden der Fusionstranskripte (gute Molekulare Remission MMR *major molecular remission* mit technischen Mitteln, die das Auffinden von einer Zelle unter 100.000 ermöglichen, oder MMR5).

Derzeit kann ein Patient, der seit mehr als drei bis fünf Jahren in MMR5 ist, ein Kandidat für den Abbruch der Behandlung sein. Dieser Abbruch der Behandlung erfordert jedoch eine verstärkte Überwachung und darf nur nach Rücksprache mit dem Hämatologen durchgeführt werden. Patienten, die nach dem Abbruch der Behandlung rückfällig werden, sprechen weiterhin auf das Medikament an.

Wie sehen die Zukunftsperspektiven aus?

Die kommenden Jahre werden uns sicher Therapiewege bringen, die eine Optimierung der Fälle mit starker molekularer Antwort erlauben. Dazu werden derzeit neue Moleküle entwickelt. Vor kurzem wurden die ermutigenden Testergebnisse mit einem oralen Antidiabetikum veröffentlicht, dem Pioglitazon, das zusammen mit den Tyrosinkinase-Hemmern ein Verschwinden der leukämischen Stammzellen im Blut und im Knochenmark der Patienten bewirkt. Es handelt sich jedoch um vorklinische Daten einer kleinen Zahl von Patienten, die erst noch bestätigt werden müssen. /