

# Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie 2007

## Empfehlungen der Schweizerischen Arbeitsgruppe CML

A. Gratwohl<sup>a</sup>, D. Heim<sup>a</sup>, M. Bargetzi<sup>b</sup>, G. M. Baerlocher<sup>c</sup>, Y. Chalandon<sup>d</sup>, M. Duchosal<sup>e</sup>, M. Gregor<sup>f</sup>, U. Hess<sup>g</sup>, E. Oppliger Leibundgut<sup>c</sup>, J. Passweg<sup>d</sup>, U. Schanz<sup>h</sup>, S. Dirnhofer<sup>i</sup>

<sup>a</sup> Hämatologie, Universitätsspital, Basel, <sup>b</sup> Hämatologie-Onkologie, Kantonsspital, Aarau, <sup>c</sup> Departement Hämatologie, Universitätsspital, Bern, <sup>d</sup> Hématologie, Hôpital Universitaire, Genève, <sup>e</sup> Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, <sup>f</sup> Hämatologie, Kantonsspital, Luzern, <sup>g</sup> Hämatologie, Kantonsspital, St. Gallen, <sup>h</sup> Hämatologie, Universitätsspital, Zürich, <sup>i</sup> Departement Pathologie, Universitätsspital, Basel

### Quintessenz

- Der Bericht enthält Empfehlungen für die Diagnostik, initiale Behandlung und follow-up von Patienten mit neu diagnostizierter chronischer myeloischer Leukämie.
- Eine vollständige initiale Diagnostik mit Knochenmarksuntersuchung und Risikoabschätzung einer allogenen Transplantation sind Bestandteil einer korrekten Behandlung.
- Wenn möglich sollten Patienten in einer prospektiven Multizenterstudie behandelt werden.
- Ausserhalb klinischer Studien ist bei Patienten in chronischer Phase Imatinib 400 mg täglich Therapie der Wahl.
- Zu fixierten Zeitpunkten, 3, 6, 12 und 18 Monate nach Diagnose, müssen das Behandlungsergebnis überprüft und die Behandlungsstrategie allenfalls geändert werden.
- Bei ungenügendem Ansprechen auf Imatinib stehen Zweitgeneration-Tyrosinkinase-Inhibitoren, Dasatinib oder Nilotinib, oder eine allogene Stammzelltransplantation zur Wahl. Der Entscheid stützt sich auf das individuelle Risikoprofil.

### Ausgangslage

Heute stehen für die Behandlung einer chronischen myeloischen Leukämie (CML) mehrere potente Therapieoptionen zur Verfügung. Sie reichen von der rein symptomatischen Therapie über die Zytoreduktion mit Hydroxyurea, Interferon alpha mit oder ohne Cytosine-arabinsid bis zur hochspezifischen Therapie mit Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI), und schliessen als bisher einzige kurative Option die allogene Transplantation hämatopoietischer Stammzellen (HSZT) mit ein [1–3]. Mit der Einführung von Imatinib, dem ersten spezifisch gegen BCR-ABL gerichteten TKI, hat sich die Prognose der Patienten mit CML dramatisch geändert [4–6]. Eine einfache oral einzunehmende Therapie mit hohen Remissionsraten steht zur Verfügung. Die Zweitgeneration-TKIs, Dasatinib und Nilotinib, haben das Konzept der

gerichteten Therapie bestätigt und weitere Nachfolgepräparate sind in Entwicklung [7–12]. Heute, Ende 2007, sind Imatinib, Dasatinib und Nilotinib in der Schweiz zugelassene und kassenpflichtige Medikamente. Umgekehrt ist die CML eine seltene Krankheit und nur wenige Ärzte haben Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung. Empfehlungen für die Behandlungsstrategie sind angebracht.

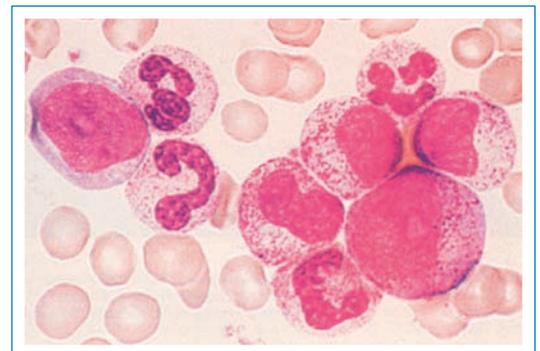
### Grundlagen für die Empfehlungen

Der vorliegende Bericht stützt sich auf kürzlich unter Aufsicht des European Leukemia Net publizierte Empfehlungen einer Expertengruppe aus Europa und den USA [13], auf rezente Daten der IRIS-Studie (Imatinib) [5], der Nilotinib-Studien [10] und der Dasatinib-Phase-I- und -II-Studien [11, 12]. Die Empfehlungen werden ergänzt durch neue Daten über die allogene HSZT der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [2, 14, 15].

### Empfehlungen

#### Grundsätzliche Überlegungen

Die CML ist eine seltene, wenn unbehandelt, tödlich verlaufende maligne Krankheit. Umgekehrt besteht heute für jeden Patienten die Hoffnung



**Abbildung 1**

Blutbild bei neu diagnostizierter CML. Typisch ist die Leukozytose mit unreifen myeloischen Vorläuferzellen, Basophilie und Eosinophilie.

auf langdauernde Kontrolle der Krankheit, wenn nicht sogar Heilung. Eine korrekte Vorgehensweise ist dafür Voraussetzung. Die Behandlung verlangt nach einer engen Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und hämato-onkologischem Zentrum. Jede Behandlung einer CML sollte durch einen Hämato-Onkologen mit Erfahrung in der Behandlung dieser Krankheit geleitet werden.

**Untersuchungen bei Diagnose**

Alle therapeutischen Entscheidungen stützen sich auf die Befunde bei Diagnose. Die initiale Diagnostik sollte deshalb so vollständig wie möglich sein: Sie muss ausreichen, die Diagnose einer CML eindeutig zu stellen, das Stadium und Risikoprofil der Krankheit zu bestimmen (Sokal/Hasford risk scores), das Risiko einer allfälligen Transplantation abschätzen zu können und die Wünsche und finanzielle Situation der Patienten und deren Familie zu berücksichtigen.

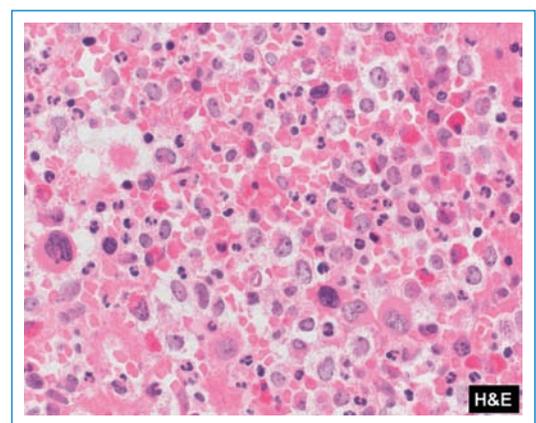
Dazu gehören bei Diagnose eine ausführliche persönliche und Familien-Anamnese und eine detaillierte klinische Untersuchung. Zu den obligatorischen Laboruntersuchungen gehören ein vollständiges Blutbild mit Differentialblutbild, eine qualitative und quantitative molekulare Analyse des BCR-ABL-Transkripts aus dem peripheren Blut und die routinemässige Untersuchung der blutchemischen Werte. Eine Knochenmarkspunktion mit zytologischer, histologischer und zytogenetischer Untersuchung ist unabdingbar (Abb. 1 und 2). Bei ungenügender Aspiration von Knochenmarksblut («dry tap») kann die zytogenetische Untersuchung auch aus Knochenmarksblut vorgenommen werden (Abb. 3). Es ist wichtig, bei Diagnose Zellen und Seren für spätere Verwendung zu asservieren. Dieses Material kann später, bei nicht erfolgreichem Ansprechen auf die Primärtherapie entscheidend sein für das weitere Prozedere. Bei Diagnose soll abgeklärt werden, ob eine allogene HSZT grundsätzlich in Frage kommt. In diesen Fällen ist eine HLA-Typisierung der Familie (aller Geschwister und wenn möglich beider Eltern) angezeigt. Bei Fehlen eines HLA-identischen Geschwisters soll die Wahrscheinlichkeit der Chance, einen geeigneten Fremdspender zu finden formell abgeklärt werden (sogenannte «donor search registration»). Zur vollständigen initialen Abklärung vor Beginn einer Behandlung mit TKI gehört auch ein EKG und ein Herzechokardiogramm.

Ist die Diagnose bestätigt, sollte ein Experte in der Behandlung der CML mit dem Patienten und seiner Familie die verschiedenen therapeutischen Optionen und den Behandlungspfad besprechen. Zur Diskussion gehören die Behandlungsalgorithmen und ein Hinweis auf die Notwendigkeit einer lebenslänglich dauernden Überwachung. Ohne diese ist eine optimale Betreuung nicht möglich. Bei Diagnose muss mit Patient und Partner formell die Problematik der Fertilität angesprochen werden. Es ist heute möglich, vor Behand-

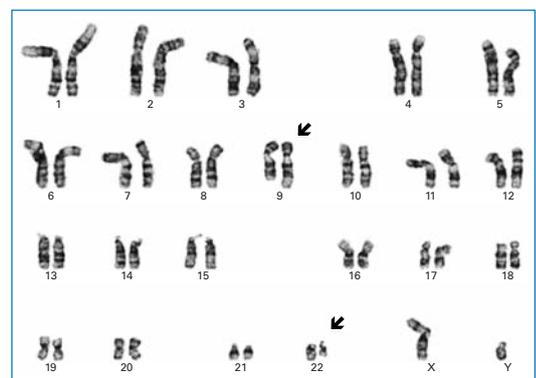
lungsbeginn Spermien oder Eizellen zu asservieren, da unter einer Behandlung mit TKI eine Kontrazeption zwingend ist.

**Notfallmässige Behandlung bei Diagnose**

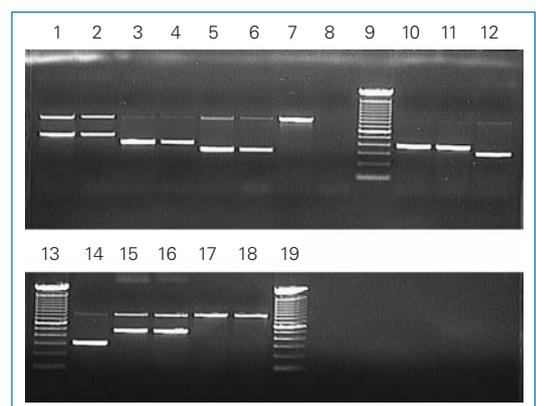
Selten, aber genügend häufig, um erwähnt zu werden, können lebensbedrohliche Komplikationen



**Abbildung 2**  
Histologie bei neudiagnostizierter CML. Typisch ist das hyperzelluläre Knochenmark (packed marrow) mit der gesteigerten Myelo- und Megakaryopoese.



**Abbildung 3**  
Zytogenetische Untersuchung bei CML. Typisch ist das kleine Philadelphia Chromosom; das Resultat der reziproken Translokation der Chromosomen 9 und 22.



**Abbildung 4**  
BCR-ABL Transkript. Typisch ist die Bande an der Stelle des p210 Transkripts.

der *Hyperleukozytose* die Erstmanifestation einer CML sein. Dazu gehören unspezifische ZNS-Symptome, Sehstörungen oder Atemnot. Mit einer Leukapherese können die Symptome innert Stunden korrigiert werden. Hydroxyurea, 40 mg/kg täglich oral eingenommen, ist die Behandlung der Wahl, solange die Diagnose nicht gesichert ist. Sie muss begleitet sein von einer guten Hydrierung (optimal mindestens drei Liter Flüssigkeit pro Tag) und mit einer Behandlung oder Prophylaxe der Hyperurikämie. Sobald die Diagnose einer BCR/ABL-positiven Krankheit vorliegt, soll Imatinib Hydroxyurea ersetzen. Imatinib ist dann gleichwertig in der Zytoreduktion und eine Vorbehandlung mit Hydroxyurea ist nicht angezeigt. Eine *Milzruptur* kann ebenfalls das erste Zeichen einer CML sein. Notfallmässige Splenektomie ist das Vorgehen der Wahl. Postoperativ kann eine massive Thrombozytose oder Leukozytose auftreten, die Behandlung mit Imatinib sollte deshalb unmittelbar postoperativ (bei positivem Nachweis des BCR/ABL) beginnen. Eine kombinierte Pneumokokken-, Hämophilusimpfung darf postoperativ nicht untergehen.

Selten bringt ein Priapismus den Patienten zum Arzt und wird dabei die Diagnose einer CML gestellt. Die Behandlung sollte in Zusammenarbeit mit einem Urologen erfolgen.

Zytoreduktion, Hydrierung und konservative urologische Massnahmen sind das Vorgehen der Wahl. Eine lokale Bestrahlung kann erwogen werden. Von einer chirurgischen Intervention sollte abgesehen werden.

**Erstbehandlung**

Mit der Diagnose CML steht die Indikation zur Behandlung. Diese sollte wenn immer möglich im Rahmen einer kooperativen multizentrischen Studie erfolgen. In der Schweiz ist die Arbeitsgruppe Leukämien der SAKK Partnerin der deutschen CML-Studiengruppe. Diese befasst sich seit 1982 mit Studien zur Therapieoptimierung bei der CML. Die laufende Studie vergleicht die Standarddosierung von Imatinib (400 mg täglich)

mit hochdosiertem Imatinib (800 mg täglich) und der Standarddosierung in Kombination mit Interferon alpha. Zusätzlich sollten Patienten, auch wenn sie nicht an einer Studie teilnehmen im Rahmen des European Leukemia Net in der europäischen CML-Registry erfasst werden.

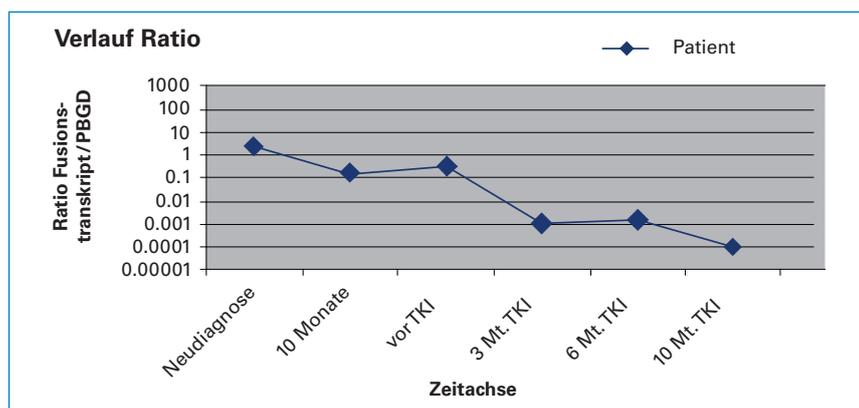
Für Patienten ausserhalb einer klinischen Studie wird als Erstbehandlung heute für Patienten in chronischer Phase Imatinib in der Standarddosierung von 400 mg täglich per o.s. empfohlen, für Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Krankheit 600 mg täglich.

Es gibt zwei Ausnahmen für diese generelle Empfehlung: Schwangerschaft oder schwer eingeschränkte Lebenserwartung aus anderen Gründen als CML. Eine frisch diagnostizierte CML kann die Folge eines Zufallsbefundes bei einer routinemässigen Schwangerschaftsuntersuchung sein. Diese schwangeren Frauen sollten an ein Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung der CML und mit Hochrisiko-Schwangerschaften überwiesen werden. Zur Wahl stehen eine «watch and wait»-Strategie bei asymptomatischen schwangeren Frauen oder eine Behandlung mit Interferon alpha bei symptomatischen Patientinnen. Imatinib ist kontraindiziert während der Schwangerschaft. Eine Behandlung mit Imatinib ist nicht indiziert für Patienten mit sehr eingeschränkter Lebenserwartung aus anderen als CML Gründen. Hydroxyurea ist genügend wirksam, um die CML-spezifischen Symptome zu lindern.

**Regelmässige Nachsorge**

Eine regelmässige Nachsorge zu prädeteterminierten Zeitpunkten ist unabdingbar für eine korrekte Beurteilung des Behandlungsergebnisses mit Imatinib und für eine optimale Betreuung. Dies beinhaltet eine klinische und labormässige Standortbestimmung zu den Zeitpunkten 3, 6, 12, 18 und 24 Monate nach Behandlungsbeginn und anhand der Kriterien in Tabelle 1. Zu den Laboruntersuchungen gehören Untersuchungen des Blutbildes und des Knochenmarks, eine quantitative molekulare Bestimmung des BCR-ABL-Transkripts aus dem peripheren Blut und die Bestimmung der Nieren-, Leberwerte und der Elektrolyte. Eine formelle Standortbestimmung mit Untersuchung des peripheren Bluts, des Knochenmarks mit zytogenetischer Untersuchung und der quantitativen BCR/ABL-Bestimmung (Abb. 4 und 5) ist obligatorisch zu den Zeitpunkten 12, 18 und 24 Monate nach Behandlungsbeginn. Nur so lässt sich das Ansprechen auf Imatinib korrekt beurteilen und nur so lassen sich zusätzliche chromosomale Veränderungen rechtzeitig erkennen. Die gleichen Untersuchungen sollten vorgenommen werden bei unvorhergesehener Veränderung im Krankheitsverlauf und bei Therapiewechsel.

Die Drei-Monatsuntersuchung kann auf eine Untersuchung des Blutbildes beschränkt werden,



**Abbildung 5**  
Evolution einer quantitativen BCR/ABL PCR Untersuchung. Das Bild zeigt die Veränderungen über Zeit bei Ansprechen auf die Therapie.

die Sechs-Monatsuntersuchung auf die Untersuchung des Blutbildes und des Knochenmarkes. Eine regelmässige quantitative Bestimmung des BCR/ABL-Transkripts in den ersten drei bis sechs Monaten kann ein Nicht-Ansprechen am Anfang aufdecken, ein Vorteil dieser Bestimmung im Vergleich zur Untersuchung des Blutbildes ist aber nicht dokumentiert. Umgekehrt ist die Situation, sobald eine vollständige zytogenetische Remission erreicht ist. In dieser Situation kann sich die Nachsorgeuntersuchung auf die Klinik, die Untersuchung des Blutbildes mit Differentialblutbild und die quantitative Bestimmung des BCR/ABL-Transkripts beschränken. Dies sollte alle drei bis sechs Monate vorgenommen werden, auch bei Patienten mit einem vollständigen molekularen Ansprechen [13–16].

**Definition des Ansprechens auf Imatinib**

Diese standardisierten Untersuchungen bilden die Grundlagen für die Beurteilung des Ansprechens auf Imatinib. Die ELN-Experten konnten anhand der IRIS-Studien klare Kriterien für das Ansprechen definieren. Die Beurteilung gliedert

sich in die Kategorien *erwartungsgemäss (sufficient)*, *ungenügend (suboptimal)* und *Imatinib Versagen (failed)* (siehe Tabelle Beurteilung des Ansprechens). Nebenwirkungen können eine weitere Behandlung mit Imatinib erschweren, die Beurteilung ist dann *Imatinib Unverträglichkeit (intolerant)*. Die Krankheit kann nach ursprünglichem Ansprechen progredient werden, diese Situation wird als *Verlust des Ansprechens (loss of response)* beurteilt. Zu jedem Zeitpunkt können *Warnsignale (warnings)* gefunden werden, die auf mögliche baldige Veränderung im Krankheitsverlauf hinweisen. Diese Kriterien des Ansprechens haben direkte Auswirkungen auf die weitere Therapie [13].

**Neubeurteilung des therapeutischen Vorgehens**

Als erstes muss immer ein Übergang in eine akzelerierte Phase der Krankheit oder in einen Blastenschub ausgeschlossen werden. Eine *Neubeurteilung des therapeutischen Vorgehens* ist immer dann notwendig, wenn das Ansprechen nicht als *erwartungsgemäss*, z.B. als

**Tabelle 1. Beurteilung des Ansprechens der CML auf die Imatinib Therapie.**

Die Beurteilung sollte zu standardisierten Zeitpunkten, bei Diagnose, und nach 3, 6, 12 und 18 Monaten nach Therapiebeginn mit Imatinib vorgenommen werden. Die Kategorien sind *erwartungsgemäss (sufficient)*, *ungenügend (suboptimal)* und *Therapieversagen (failed)*, *Verlust des Ansprechens (loss of response)* oder *Warnsignale (warnings)* [13].

<p><b>Bei Diagnose</b></p> <p><b>Warnsignale</b></p> <p>Hochrisiko Krankheit (Hasford Score) (<a href="http://www.kompetenznetz-leukaemic.de/content/e50/e3921/e3933/eb495/index.ger.html">http://www.kompetenznetz-leukaemic.de/content/e50/e3921/e3933/eb495/index.ger.html</a>)</p> <p>Deletion des Chromosoms der (9q+)</p> <p>Zusätzliche chromosomale Veränderungen in Ph+ Zellen</p> <p><b>Bei 3 Monaten</b></p> <p><b>Ungenügendes Ansprechen</b></p> <p>Keine komplette hämatologische Remission</p> <p><b>Therapieversagen</b></p> <p>Kein hämatologisches Ansprechen</p> <p><b>Warnsignale</b></p> <p>Keine Knochenmarkszytogenetik zu diesem Zeitpunkt</p> <p><b>Bei 6 Monaten</b></p> <p><b>Ungenügendes Ansprechen</b></p> <p>Keine partielle zytogenetische Remission (Ph+ &gt;35%)</p> <p><b>Therapieversagen</b></p> <p>Keine komplette hämatologische Remission</p> <p>Kein zytogenetisches Ansprechen (Ph+ &gt;95%)</p> <p><b>Warnsignale</b></p> <p>Zusätzliche chromosomale Veränderungen in Ph+ Zellen</p> <p><b>Beachte:</b> Bei jedem Zeitpunkt, bei dem Therapieversagen auf Imatinib festgestellt wird muss eine Suche nach Mutationen eingeleitet werden.</p>	<p><b>Bei 12 Monaten</b></p> <p><b>Ungenügendes Ansprechen</b></p> <p>Keine komplette zytogenetische Remission</p> <p><b>Therapieversagen</b></p> <p>Keine partielle zytogenetische Remission (Ph+ &gt;35%)</p> <p><b>Warnsignale</b></p> <p>Kein molekulares Ansprechen (BCR-ABL ratio &gt;0,1% nach der Internationalen Skala)</p> <p><b>Bei 18 Monaten</b></p> <p><b>Ungenügendes Ansprechen</b></p> <p>Kein molekulares Ansprechen (BCR-ABL ratio &gt;0,1% nach der Internationalen Skala)</p> <p><b>Therapieversagen</b></p> <p>Keine komplette zytogenetische Remission</p> <p><b>Warnsignale</b></p> <p>–</p> <p><b>Bei jeder Untersuchung</b></p> <p><b>Ungenügendes Ansprechen</b></p> <p>Zusätzliche chromosomale Aberrationen in Ph+ Zellen</p> <p>Verlust des molekularen Ansprechens</p> <p>BCR-ABL Mutationen mit erhaltener Empfindlichkeit gegenüber Imatinib</p> <p><b>Therapieversagen</b></p> <p>Verlust der kompletten hämatologischen Remission</p> <p>Verlust der kompletten zytogenetischen Remission</p> <p>Mutationen mit Resistenz gegenüber Imatinib</p> <p><b>Warnsignale</b></p> <p>Anstieg des BCR/ABL Transkripts</p> <p>Zusätzliche chromosomale Aberrationen in Ph+ Zellen</p>
--	---

ungenügend eingestuft wird. Sie sollte auch dann vorgenommen werden, wenn der Patient dies aus *persönlichen Gründen* so wünscht oder wenn *Warnsignale* beobachtet werden. Die Wahl der Zweittherapie hängt direkt von den Gründen für die Neubeurteilung und von zusätzlichen Faktoren ab. Voraussetzung für den Entscheid sind eine vollständige Standortbestimmung mit Untersuchung des peripheren Blutes, des Knochenmarks mit Zytogenetik (Frage nach neuen oder zusätzlichen klonalen Veränderungen), der quantitativen molekularen Untersuchung des BCR/ABL-Transkripts und der Suche nach einer Mutation im BCR/ABL-Gen, vor allem der T315I-Mutation. Diese ist immer resistent auf die momentan verfügbaren TKI. Gleichzeitig sollte eine pharmakologische Evaluation mit Bestimmung der Blutkonzentration von Imatinib vorgenommen werden um pharmakologische Gründe wie fehlende Compliance, Medikamenten- oder Nahrungsmittelinteraktionen auszuschliessen.

**Imatinib Unverträglichkeit**

Die Unverträglichkeit kann wegen hämatologischen oder nicht-hämatologischen Nebenwirkungen auftreten. Dies muss unterschieden werden. Bei hämatologischen Nebenwirkungen, aber gleichzeitig erwartungsgemäsem Ansprechen der Krankheit sollte Imatinib unter sorgfältiger klinischer Beobachtung und mit supportiven Massnahmen weitergeführt werden. Transfusionen von Erythrozyten, oder der Einsatz von Erythropoietin (bei niedrigen endogenen Erythropoietin Serumkonzentrationen) sind die Mittel der Wahl bei Anämie. Granulozyten-Kolonien stimulierender Faktor G-CSF und/oder Antibiotika bei Neutropenie und Thrombozytentransfusionen bei Thrombopenie und hämorrhagischer Diathese sind die Mittel der Wahl bei Neutropenie und Thrombopenie. In dieser Situation

**Tabelle 2. Symptomatische Behandlung der häufigsten Nebenwirkungen von Imatinib.**

<b>Übelkeit und Erbrechen</b>
Antiemetika
Änderung der Medikamentengabe (z.B. abends statt morgens)
Aufteilung der Dosis in zwei bis drei tägliche Dosen
<b>Muskelkrämpfe</b>
Magnesium
Chinin
<b>Durchfall</b>
Antidiarrhoeika
Änderung in der Nahrungsmittelaufnahme
<b>Flüssigkeitsretention</b>
Niedrigdosierte Diuretika
Physikalische Massnahmen
<b>Hautausschlag</b>
Topische Behandlung

sollte immer ein Hämato-Onkologe mit Erfahrung in der Behandlung der CML beigezogen werden. Eine Neubeurteilung (siehe unten) ist notwendig, wenn die Symptome mehr als vier Wochen persistieren.

Bei nicht-hämatologischer Toxizität hängt das Vorgehen von der Art und dem Ausmass der Nebenwirkungen ab. Nebenwirkungen vom WHO Toxizitätsgrad 1 oder 2 sollten primär symptomatisch und mit Weiterführung von Imatinib behandelt werden. Ein Therapiewechsel ist erst indiziert, wenn die Symptome trotz symptomatischer Therapie persistieren oder zunehmen. Bei WHO Toxizität Grad 3 oder 4 muss Imatinib gestoppt und eine symptomatische Therapie eingeleitet werden. Imatinib sollte pausiert werden, bis alle Symptome verschwunden sind. Ein erneuter Therapieversuch mit 400 mg Imatinib kann dann vorgenommen werden. Bei Wiederauftreten der Symptome ist ein Therapiewechsel angezeigt. Die Wahl der Zweittherapie hängt vom bisherigen Ansprechen auf die Therapie ab. Bei bisher erwartungsgemäsem Ansprechen auf Imatinib sollten als erstes Zweitgeneration-TKI eingesetzt werden. Das Nebenwirkungsprofil aller bisherigen TKI ist zwar ähnlich, aber Kreuzreaktionen sind selten. Bei schweren Nebenwirkungen und bis anhin ungenügendem Ansprechen ist eine Zweitlinientherapie ohne TKI zu diskutieren (Tab. 2 )

**Ungenügendes Ansprechen**

Ungenügendes Ansprechen ist immer ein Grund, die Behandlung neu zu beurteilen. Mögliche Alternativen sind Weiterführen von Imatinib, eine Steigerung der Imatinib-Dosis oder ein Wechsel zu einer Zweitlinientherapie (siehe unten).

**Imatinib-Versagen**

Ein Versagen des Ansprechens auf Imatinib bedeutet immer, die Therapie zu ändern. Mögliche Vorgehensweisen sind eine Steigerung der Imatinib-Dosis oder ein Wechsel zu einer Zweitlinientherapie (siehe unten).

**Auftreten von Warnsignalen**

Das Auftreten von Warnsignalen zwingt dazu, die Situation neu zu beurteilen und die Nachsorge zu intensivieren. Imatinib kann weitergeführt werden bis die Evolution der Krankheit klar erscheint.

**Verlust des Ansprechens**

Verlust des Ansprechens auf Imatinib bedeutet immer, die Therapie zu ändern. Mögliche Vorgehensweisen sind eine Steigerung der Imatinib-Dosis oder ein Wechsel zu einer Zweitlinientherapie (siehe unten).

**Persönliche Gründe**

Ein Wechsel der Therapie kann aus persönlichen Gründen des Patienten notwendig werden. Die

Wahl der Zweitlinientherapie hängt von den Gründen für diesen Wunsch ab. Bei fehlender Compliance und Mühe, eine lebenslängliche Therapie zu akzeptieren ist Motivationsarbeit gefragt. Imatinib bleibt das Mittel der Wahl.

Bei jungen Patienten kann ein Kinderwunsch nach einem Absetzen der Therapie verlangen. Die Patienten, und ihre Partner sollten über das Risiko einer Krankheitsprogression nach Absetzen informiert werden. Eine «watch and wait»-Strategie unter Monitoring des BCR/ABL-Transkripts ist eine Möglichkeit bei Patienten mit molekularem Ansprechen. Interferon-alpha ist eine andere Option.

TKI sollten nie während der Schwangerschaft verabreicht werden, Einwirkungen auf den Embryo und den Fötus sind möglich. Bei Patientinnen mit akzidenteller Schwangerschaft unter TKI-Behandlung ist ein individuelles Vorgehen notwendig.

Es gibt zudem Patienten, die eine frühe Transplantation mit ihrem kurativen Potential einer lebenslänglichen medikamentösen Behandlung vorziehen. Dies trifft auch zu auf Migranten, die in ihre Heimat zurückkehren möchten und bei denen die Verfügbarkeit von TKI nicht gesichert ist.

#### **Mögliche Therapiestrategien nach der Neubeurteilung**

Als Zweitlinientherapie stehen grundsätzlich sechs hauptsächliche Optionen an: vorübergehendes Unterbrechen der Imatinibtherapie, Weiterfahren mit der gleichen Dosis, Erhöhung der Dosis, Wechsel auf eines der zugelassenen Zweitgeneration-TKI Dasatinib oder Nilotinib, ein Wechsel zu einer experimentellen Therapie oder eine allogene HSZT. Alle Möglichkeiten sollten in die Neubeurteilung miteinbezogen werden.

#### **Vorübergehendes Unterbrechen der Imatinibtherapie**

Ein vorübergehendes Unterbrechen der Imatinibtherapie kann in unklaren Situationen die erste Massnahme sein. Es wird geraten, Imatinib lieber zu stoppen, als die Dosis zu reduzieren, Dosen unter 400 mg tragen das Risiko in sich, Resistenzen zu fördern. Immer sollte nach drei Monaten eine Neubeurteilung stattfinden. Bei Auftreten von Mutationen mit bekannter Resistenz auf Imatinib, z.B. der T315I-Mutation, muss Imatinib abgesetzt werden.

#### **Weiterfahren mit der gleichen Dosis Imatinib**

Weiterfahren mit der gleichen Dosis Imatinib kann gewählt werden, bei ungenügendem Ansprechen aber klaren Hinweisen auf ein Ansprechen. Immer sollte nach drei Monaten eine Neubeurteilung stattfinden.

#### **Erhöhung der Dosis**

Eine Erhöhung der Imatinib-Dosis auf 600 oder 800 mg täglich sollte als erstes gewählt werden

bei Patienten mit ungenügendem Ansprechen oder Versagen der Imatinibtherapie aber ausgezeichneter Verträglichkeit. Eine Dosiserhöhung kann erwogen werden bei Patienten mit Mutationen, die mit einer reduzierten, aber erhaltenen Sensitivität auf Imatinib verbunden sind. Eine Dosiserhöhung ist fehl am Platz bei Patienten mit schlechter Verträglichkeit, bei Patienten mit zusätzlichen klonalen Veränderungen oder bei Vorliegen von Mutationen mit bekannter Resistenz gegen Imatinib.

#### **Zweitgeneration-TKI**

Ein Wechsel auf einen der zugelassenen Zweitgeneration-TKI, Dasatinib oder Nilotinib, ist erste Wahl bei Patienten mit Therapieversagen oder Verlust des Ansprechens, wenn die allogene HSZT nicht in Frage kommt. Beide Medikamente sind in ihrer chemischen Struktur, in ihrem Bindungsprofil an BCR/ABL und in ihrer Interaktion mit BCR/ABL, in ihrem Spektrum der Tyrosinkinase-Inhibition allgemein und in ihrem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil unterschiedlich. Bisher gibt es keine direkt vergleichenden Studien, beide sind gleichwertige Optionen. Dasatinib weist ein höheres Risiko für einen Pleura- und Perikarderguss auf, es sollte deshalb erst zweite Wahl sein bei Patienten mit bekanntem Pleura- oder Perikarderguss in ihrer Anamnese.

Unter Nilotinib wurden seltene plötzliche kardiale Todesfälle beschrieben, alle bei Patienten mit bekannter Herzkrankheit. Ein sicherer Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden. Mehrere Fälle von Pankreatitis wurden unter Nilotinib beschrieben. Zurückhaltung mit Nilotinib bei Patienten mit bekannter Anamnese einer Pankreatitis scheint angezeigt. Die Resorption von Nilotinib wird stark von der Nahrungsmittelaufnahme beeinflusst. Es wird empfohlen, Nilotinib zwei Stunden nach Nahrungsmittelaufnahme einzunehmen und mindestens eine Stunde danach nüchtern zu bleiben. Grapefruitsaft, Johanniskraut und andere Nahrungsmittel, die mit CYP3A4 interferieren, sollten unter Nilotinib vermieden werden.

#### **Experimentelle Therapien**

Dasatinib und Nilotinib haben keine Wirkung bei Patienten mit einer Mutation T315I im BCR/ABL-Transkript. Bei diesen Patienten muss Imatinib gestoppt werden, Dasatinib und Nilotinib haben keinen Platz. Experimentelle neue Medikamente wie die Aurokinase-Inhibitoren können untersucht werden. Die allogene HSZT bei Patienten mit geeignetem Spender ist hier die erste Wahl.

#### **Allogene HSZT**

Die allogene HSZT und ihr Platz im Behandlungsalgorithmus muss bei allen Patienten mit neu

diagnostizierter CML am Anfang der Krankheit diskutiert werden [2, 17, 18]. Ihre Indikation hängt von verschiedenen Faktoren ab. Das Risiko der Krankheit (Hasford, Sokal Skore), das Transplantationsrisiko (EBMT risk score), das Ansprechen auf Imatinib zu den vorgegebenen Zeitpunkten, das Alter des Patienten und die Wünsche des Patienten müssen immer wieder berücksichtigt werden. Die allogene HSZT als Option bei Beginn der Krankheit muss erwogen werden bei Patienten mit hohem Krankheitsrisiko und niedrigem Transplantationsrisiko (EBMT risk score 0 oder 1). Die allogene HSZT ist die erste Wahl bei Patienten mit ungenügendem Ansprechen, bei denen nicht einfache pharmakologische Ursachen zugrunde liegen und mit niedrigem Transplantationsrisiko (EBMT risk score 0 oder 1). Zweitgeneration-TKI können gegeben werden, um die Transplantation vorzubereiten. Es gibt bisher keine Hinweise, dass eine Behandlung mit TKI vor einer Transplantation die Mortalität oder Morbidität einer nachfolgenden HSZT erhöht. Die allogene HSZT ist die erste Wahl bei Patienten mit Therapieversagen oder mit Progredienz der Krankheit bei vorhergehendem Ansprechen und einem Standardrisiko der Transplantation (EBMT risk score 0 bis 2). Zweitgeneration-TKI

können gegeben werden, um die Transplantation vorzubereiten.

Die allogene HSZT ist die erste Wahl bei Patienten mit der Mutation T315I und geeignetem Spender. Die allogene HSZT ist die erste Wahl bei Patienten mit Akzeleration oder Blastenschub. Imatinib sollte erhöht werden auf 600 mg oder Zweitgeneration-TKI um die Transplantation vorzubereiten.

Wenn immer möglich sollte die HSZT noch in chronischer Phase durchgeführt werden. Die Risiken der HSZT steigen signifikant an, mit einer höheren transplantationsbedingten Mortalität und einem höheren Risiko des Rezidivs trotz Transplantation, wenn die HSZT in akzelerierter Phase oder im Blastenschub vorgenommen wird.

### Verdankungen

Die Autoren danken den Herren Prof. F. Giles, Houston, USA, und Prof. A. Hochhaus, Mannheim, Deutschland, für ihre sorgfältige Beurteilung des Manuskripts und die hilfreichen Diskussionen.

Sie verdanken die ausgezeichnete Sekretariatsarbeit von Frau Susanna Stöckli.

Die Arbeit wurde ermöglicht durch eine Unterstützung der Firma Novartis.

### Literatur

- Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukaemia – advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med.* 2003;349:1451–64.
- Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P, et al. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica.* 2006;91:513–21.
- Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2005;105:2640–53.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348:994–1004.
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al.; IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355:2408–17.
- Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 2007;357:258–65.
- Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW, Hochhaus A, Griffin JD. Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:345–56.
- Kantarjian HM, Talpaz M, Giles F, O'Brien S, Cortes J. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukemia and imatinib resistance. *Ann Intern Med.* 2006;145:913–23.
- Chalandon Y, Schwaller J. Targeting mutated protein tyrosine kinases and their signaling pathways in hematologic malignancies. *Haematologica.* 2005;90:949–68.
- Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med.* 2006;354:2542–51.
- Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2006;354:2531–41.
- Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlag N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood.* 2007;109:5143–50.
- Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al.; European LeukemiaNet. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2006;108:1809–20.
- Hehlmann R, Berger U, Pffirmann M, Heimpel H, Hochhaus A, Hasford J, et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2007;109:4686–92.
- Deininger M, Schleuning M, Greinix H, Sayer HG, Fischer T, Martinez J, et al.; European Blood and Marrow Transplantation Group. Imatinib on transplant-related mortality. *Haematologica.* 2006;91:452–9.
- Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood.* 2006;108:28–37.
- Gratwohl A. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007;20:119–24.
- Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, Gratwohl M, Urbano-Ispizua A, Frauendorfer K. Hematopoietic stem cell transplants for chronic myeloid leukemia in Europe – impact of cost considerations. *Leukemia.* 2007;21:383–6.