

Chronische myeloische Leukämie

Aktuelle Empfehlungen für den Behandlungsplan

LAUSANNE – Ohne Behandlung verläuft die chronische myeloische Leukämie (CML) tödlich. Aber bei korrekter Betreuung der Betroffenen ist heute eine lang dauernde Kontrolle dieser seltenen malignen Krankheit und manchmal sogar eine Heilung möglich. Um eine optimale Diagnostik, Behandlung und Nachsorge sicherzustellen, erarbeitete die Schweizerische Arbeitsgruppe CML, an der führende Spezialisten der Schweiz beteiligt sind, Empfehlungen für die Praxis.

Immer sollte die Behandlung in enger Zusammenarbeit zwischen dem Hausarzt und einem Hämatologen mit grosser Erfahrung auf dem Gebiet der CML erfolgen. Nach Möglichkeit sollten alle Patienten in eine prospektive, randomisierte, Multizenterstudie einbezogen werden, so **Professor Dr. Alois Gratwohl**, Hämatologie, Universitätsspital Basel, anlässlich der Präsentation der Schweizerischen CML-Empfehlungen¹ an einem Satellitensymposium von Novartis im Rahmen der 76. Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin.

Ausserhalb klinischer Studien wird in erster Linie mit Imatinib (Glivec®) behandelt, das heute die Therapie der Wahl bildet. In der chronischen Phase der CML beträgt die Standarddosis 400 mg Imatinib peroral. Der Referent machte auf eine wichtige Ausnahme aufmerksam: eine in der Schwangerschaft meist zufällig bei einer Routineuntersuchung entdeckte CML. Bei schwangeren Frauen ist Imatinib strikt kontraindiziert, weil eine Gefährdung des Embryos oder des Fetus möglich ist.

Zur optimalen Betreuung und zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses sind regelmässige Kon-

trollen zu festgelegten Zeitpunkten erforderlich (3, 6, 12, 18, 24 Monate nach Behandlungsbeginn). Die benötigten Untersuchungen wurden standardisiert und umfassen neben der klinischen Untersuchung, abhängig vom Zeitpunkt der Kontrolle, Laboruntersuchungen wie Blutbild, Knochenmarkspunktion zur zytologischen und zytogenetischen Untersuchung, quantitative molekulare Bestimmung des BCR-ABL-Transkripts aus dem peripheren Blut sowie die Bestimmung von Nieren-, Leber- und Elektrolytwerten.

Was üblicherweise von der Imatinib-Standardtherapie zu erwarten ist, konnte aufgrund klarer Kriterien für das Ansprechen in den Empfehlungen formuliert werden:

- Nach drei Monaten sollte eine komplette hämatologische Remission vorhanden sein.
- Nach sechs Monaten sollte eine grössere zytogenetische Remission erreicht sein.

Nach zwölf Monaten sollte eine komplette zytogenetische Remission erreicht sein.

Nach 18 Monaten sollte eine grössere molekulare Remission nachweisbar sein.

Immer wenn das Ansprechen nicht den üblichen Erwartungen entspricht, muss das therapeutische Vorgehen neu überdacht werden. Eine Erhöhung der Imatinib-Dosis auf 600 mg oder 800 mg täglich ist Erfolg versprechend bei ungenügendem Ansprechen oder bei Therapieversagen, aber guter Verträglichkeit von Imatinib. Eine Dosiserhöhung kann auch bei Patienten erwogen werden, bei denen Mutationen mit reduzierter Imatinib-Sensitivität vorhanden sind, die erfahrungsgemäss bei einem

höheren Imatinib-Blutspiegel ansprechen.

Als Zweitlinienbehandlungen bei Therapieversagen oder Verlust des Ansprechens stehen, wenn keine allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation in Frage kommt, mit Nilotinib (Tasigna®) und Dasatinib zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren der zweiten Generation zur Verfügung. Diese Medikamente kommen auch bei persistierenden, nichthämatologischen Nebenwirkungen der Imatinibtherapie (z.B. Übelkeit und Erbrechen, Muskelkrämpfe, Durchfall, Flüssigkeitsretention, Hautausschlag) in Betracht. Zwar weisen alle bislang erhältlichen Tyrosinkinase-Inhibitoren ein ähnliches Nebenwirkungsprofil auf, aber Kreuzreaktionen kommen nur selten vor¹.

Neue Behandlungsoptionen für Patienten mit CML

Resistenzen gegenüber Imatinib können durch verschiedene Mechanismen entstehen, beispielsweise durch Mutationen der BCR-ABL-Kinase. Die Mutation T315I zeigt eine Resistenz gegenüber allen derzeit erhältlichen Tyrosinkinase-Inhibitoren, laut **PD Dr. Urs Schanz**, Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Zürich. Nilotinib und Dasatinib sind als Tyrosinkinase-Inhibitoren der zweiten Generation einsetzbar bei:

- Imatinib-Resistenz aufgrund von anderen Mutationen oder von mutationsunabhängigen Resistenzmechanismen.
- Imatinib-Intoleranz durch schwere Nebenwirkungen, die trotz symptomatischer Behandlung persistieren.

Nilotinib sei das am besten verträgliche Medikament aus der Dreiergruppe Nilotinib, Imatinib, Dasatinib, laut Dr. Schanz. Insbesondere komme Flüssigkeitsretention (mit Ödemen, Perikard-, Pleuraerguss) unter Nilotinib nur selten vor.

In einer Phase-II-Studie⁴ erhielten 280 Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML in der chronischen Phase und Imatinib-Resistenz oder Imatinib-Intoleranz zweimal täglich 400 mg Nilotinib (Tasigna®). Die Behandlung erreichte bezüglich des Gesamtüberlebens (95% nach 12 Monaten) und bezüglich des progressionsfreien Überlebens sehr gute Resultate, sagte der Referent. Aufdatierte, aktuelle Resultate dieser Studie⁵ zeigen, dass nach 18 Monaten 91% der Patienten noch am Leben waren (Abbildung 2). Derzeit wird Nilotinib auch zur Erstbehandlung bei neu diagnostizierter CML getestet.

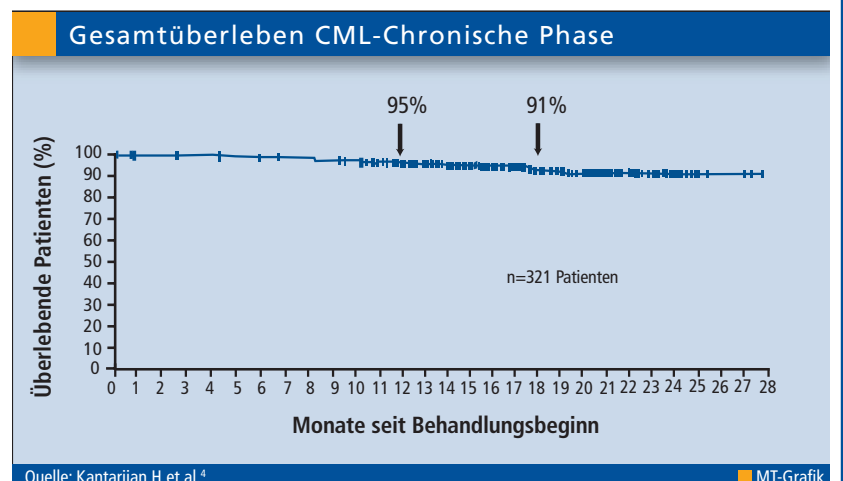


Abb. 2: Nilotinib erreichte bei CML-Patienten mit Imatinib-Resistenz oder Imatinib-Intoleranz hohe Überlebensraten.

Optimierung der CML-Therapie Standardisierung und Blutspiegelmessungen

LAUSANNE – Wie wichtig sind Blutspiegelmessungen des Therapeutikums bei der Behandlung der CML? Experten berichteten über zwei wichtige Projekte im Rahmen von EUTOS* for CML in Zusammenarbeit zwischen dem European LeukemiaNet (ELN) und Novartis Oncology.

Um weltweit die Resultate der quantitativen RT-PCR („real-time polymerase chain reaction“-Untersuchungen des BCR-ABL-Transkripts im Blut vergleichbar zu machen, wird in Anlehnung an die INR („international normalized

ratio“-)Werte bei der Gerinnungsdiagnostik eine gemeinsame internationale Skala entwickelt. Für die europäische Standardisierung des quantitativen molekularen Monitorings bei Patienten mit CML wurde in jedem Land ein nationales Referenzlabor bestimmt. Dieses berechnet einen Konversionsfaktor, der international validiert wird, erläuterte **PD Dr. Gabriela Baerlocher**, Departement Hämatologie, Universitätsspital Bern. Derzeit läuft in der Schweiz bereits die lokale Standardisierung, wobei jedes teilnehmende Labor einen Konversionsfaktor berechnet und diesen vom nationalen Referenzlabor in Bern validieren lässt.

Das klinische Ansprechen stünde mit dem Imatinib-Blutspiegel in Beziehung, so **PD Dr. Laurent Decosterd**, Laboratory of Clinical Pharmacology, CHUV, Lausanne. In einer französischen Studie² wurden die Imatinib-Plasmaspiegel bei 34 CML-Patienten mit grösserer molekularer Remission und bei 34 Patienten ohne grössere molekulare Remission gemessen.³ Bei 76% der Patienten mit grösserer molekularer Remission lag die minimale Plasmakonzentration (C_{min} , 24 Stunden nach der letzten Imatinib-Dosis gemessen) über dem für die Behandlung vorgeschlagenen Zielspiegel von 1002 ng/ml (Abbildung 1). Hingegen betrug die Imatinib-Plasmakonzentration bei 71% der Patienten ohne grösserer molekularer Remission weniger als der Zielspiegelwert, der von dieser Forschungsgruppe vorgeschlagen wurde.

Plasmaspiegelmessungen von Imatinib sind in folgenden Situationen angezeigt:

- bei vermuteten erheblichen Interaktionen mit Medikamenten oder Nahrungsmitteln,
- bei Ausbleiben des erwarteten klinischen Ansprechens,
- beim Auftreten von Nebenwirkungen, die in Bezug auf die verwendete Dosis unüblich schwer sind,
- zur Kontrolle der Adherence von Patienten.

Das Labor für klinische Pharmakologie am CHUV Lausanne ist am europäischen Projekt beteiligt, das Daten des pharmakologischen Monitorings für das CML-Register des European LeukemiaNet sammelt und auswertet.

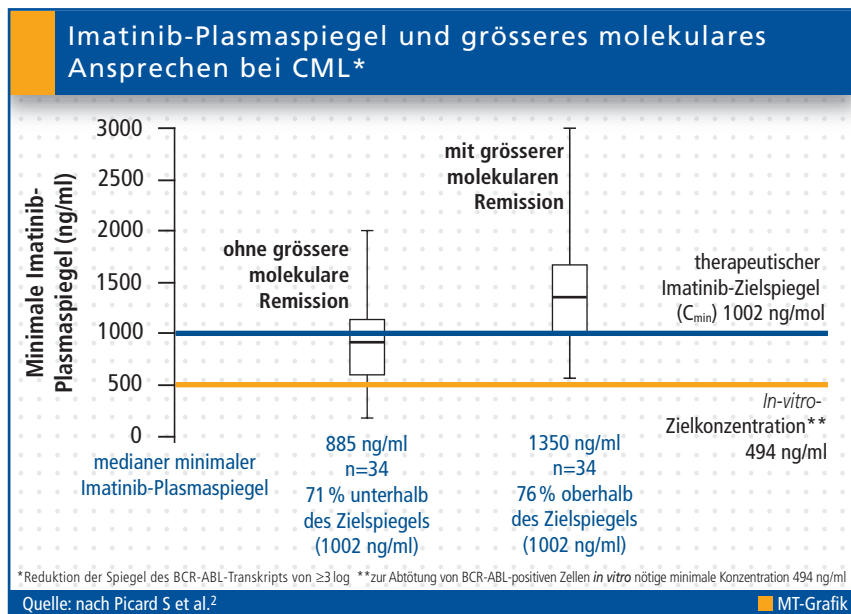


Abb. 1: Molekulares Ansprechen und Plasmaspiegel von Imatinib sind miteinander korreliert.

* (European Treatment and Outcome Study)

Referenzen:

- Gratwohl A et al., Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie 2007, Empfehlungen der Schweizerischen Arbeitsgruppe CML, Schweiz Med Forum 2007; 7: 934-940
- Picard S et al., Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. Blood 2007; 109: 3496-3499
- Druker B. et al., Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2006; 355: 2408-2417
- Kantarjian H et al., Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood 2007; 110: 3540-3546

⁵ Kantarjian H et al., Nilotinib is highly active and safe in chronic phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) patients with imatinib-resistance or intolerance. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007; 110: Abstract 735

Die gekürzte Fachinfo von Tasigna® und Glivec® finden Sie auf der Indexseite.

IMPRESSUM

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23,
Postfach, 4002 Basel
Information: Novartis Pharma Schweiz AG
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Alfred Lienhard
Layout: Manuela Fuchs
Produktion: Patrik Brunner
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages