

# Chronische myeloische Leukämie (CML)

## Den individuell besten Therapiestart wählen

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) empfiehlt eine individualisierte Auswahl der Erstlinientherapie bei CML in chronischer Phase. Dabei ist besonders die Effektivität wichtig, und zusätzlich sollte das Nebenwirkungsspektrum unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren Eingang in die Therapieentscheidung finden.<sup>a</sup>

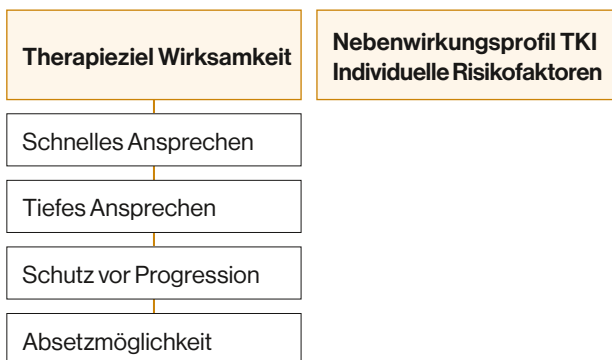
# Chronische myeloische Leukämie (CML)

Die CML ist eine klonale myeloproliferative Erkrankung einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle, die durch eine zytogenetische Aberration definiert ist: das Philadelphia-Chromosom mit der BCR-ABL-Genfusion. Pro 100.000 Einwohner werden in den westlichen Industrienationen jährlich 1 bis 2 neue CML-Fälle diagnostiziert. Die Diagnose CML erfolgt anhand der klinischen Befunde, des Blutbilds und der Untersuchung des Knochenmarks.

Mit der Einführung der Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) sank die CML-bedingte Mortalität deutlich ab, die Prävalenz der Erkrankung stieg an.<sup>b</sup> In Deutschland stieg die 10-Jahres-Überlebensrate (OS) bei CML nach Daten der Deutschen CML-Studiengruppe von 11% mit einer Busulfan-Therapie (vor 1994) auf 83% mit dem Erstlinien-TKI Imatinib nach 2002 an.<sup>c</sup> Nach dem Erfolg von Imatinib wurden Zweitgenerations-TKI mit weiter verbesserter Wirksamkeit entwickelt.<sup>a</sup>

## Entscheidung mit dem Patienten

Prinzipiell kommen nach der aktuellen DGHO-Leitlinie sowohl der Erstgenerations-TKI Imatinib als auch die drei für die Erstlinientherapie zugelassenen Zweitgenerations-TKI Nilotinib<sup>d</sup>, Dasatinib<sup>e</sup> und Bosutinib<sup>f</sup> für die Therapieeinleitung nach Sicherung der Diagnose CML infrage.<sup>a</sup> Empfohlen wird, mit dem Patienten vor Therapiebeginn die Therapieziele und die Vor- und Nachteile der verschiedenen Inhibitoren zu besprechen. Die Auswahl des individuell bevorzugten TKI sollte anhand der Effektivität sowie des Nebenwirkungsspektrums unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren erfolgen (**Abbildung 1**).<sup>a</sup>



**Abbildung 1:** Auswahlkriterien für TKI bei neu eingestellten CML-Patienten

## Wirksamkeit unterschiedlich

Verschiedene Aspekte bestimmen laut Prof. Jost die Wirksamkeit von TKI zur Therapie der CML:<sup>c</sup>

- Schnelles Ansprechen
- Tiefe des Ansprechens
- Schutz vor Progression
- Absetzmöglichkeit

## Meilenstein      Optimales molekulares Ansprechen

3 Monate	BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤ 10%
6 Monate	BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤ 1%
12 Monate	BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤ 0,1% (MMR)
>18 Monate	BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤ 0,01% (MR <sup>4</sup> )

Als Versagen der Therapie wird der Verlust der MMR mit mindestens 5-fachem BCR-ABL1-Anstieg definiert.

BCR-ABL<sup>IS</sup>: Quotient von BCR-ABL1 zum Kontrollgen nach dem internationalen Standard

**Tabelle 1:** Optimales Ansprechen auf eine TKI-Behandlung (jede Therapielinie).<sup>a</sup>

## Schnelles Ansprechen

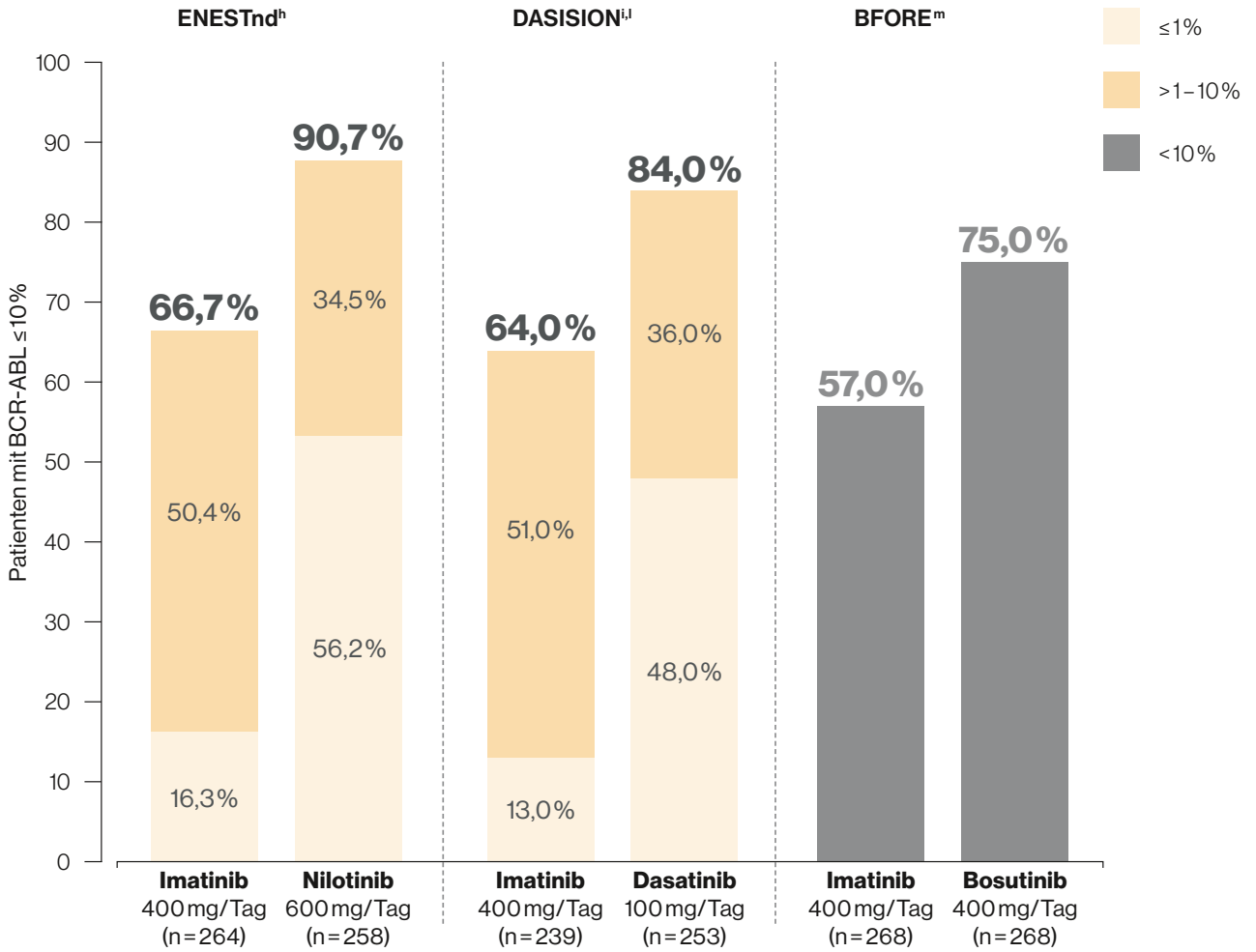
Es ist wichtig, von Beginn an ein möglichst gutes Ansprechen zu erreichen, weil dies mit der Langzeit-Prognose korreliert: Bereits nach drei Monaten TKI-Therapie ist das Ansprechen prädiktiv für das progressionsfreie Überleben (PFS) und das OS.<sup>a,g</sup> In Studien erreichten Patienten unter Nilotinib den 3-Monats-Meilenstein (**Tabelle 1**) mit 91% mehr Patienten als unter Imatinib (67%).<sup>h</sup> Mit Dasatinib war dies bei einem entsprechenden Vergleich mit Imatinib bei 84% der Patienten der Fall, mit Bosutinib bei 75% (**Abbildung 2**).<sup>ij</sup>

## Tiefes Ansprechen

Den 12-Monats-Meilenstein MMR erreichten mit einer Nilotinib-Therapie bei einer Dosis von 400 mg 55% der Patienten, bei einer Dosis von 300 mg Nilotinib 51%. Bei einer Therapie mit 400 mg Imatinib waren es 27% (**Abbildung 3**).<sup>k</sup> In einem Vergleich von Dasatinib mit Imatinib erreichten 46% der Patienten mit Dasatinib eine MMR zum 12-Monats-Zeitpunkt.<sup>il</sup> In einer weiteren Vergleichsstudie mit Imatinib lag die Rate der Patienten, die diesen Meilenstein erreichten, mit Bosutinib bei 47%.<sup>m</sup>

Mit der Nilotinib-Behandlung erreichten 39% der Patienten nach 24 Monaten eine MR<sup>4</sup> im Vergleich zu 18% unter Imatinib (**Abbildung 4**).<sup>k</sup> Unter Dasatinib erreichten 29% der Patienten nach 24 Monaten eine MR<sup>4</sup><sup>n</sup> und unter Bosutinib waren es 34% der Patienten.<sup>l</sup>

In allen 3 Studien waren die Zweitgenerations-TKIs Imatinib im Hinblick auf den 3 Monats-Meilenstein überlegen – und damit auch hinsichtlich der Langzeitprognose



**Abbildung 2:** Anteil der Patienten, die in den Studien ENESTnd, DASISION und BFORE den 3-Monats-Meilenstein (BCR-ABL ≤10%) erreichten

12-Monats-Meilenstein ist das Erreichen einer MMR<sup>a</sup>

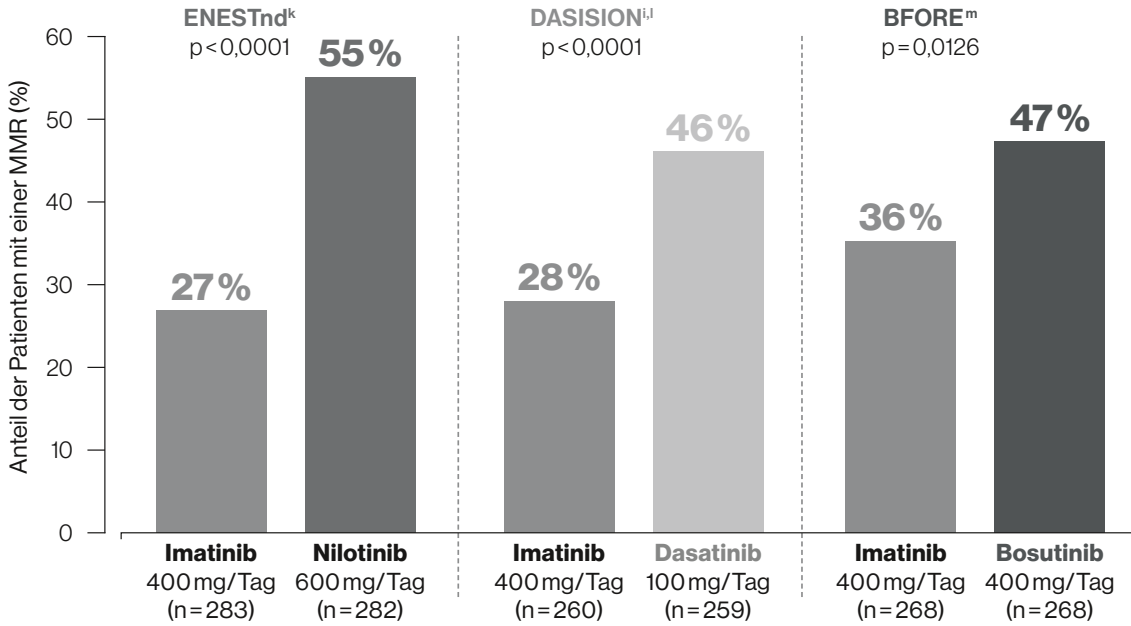


Abbildung 3: Anteil der Patienten, die eine MMR erreichten

> 18-Monats-Meilenstein ist das Erreichen einer MR<sup>4</sup> (24-Monats-Daten)<sup>a</sup>

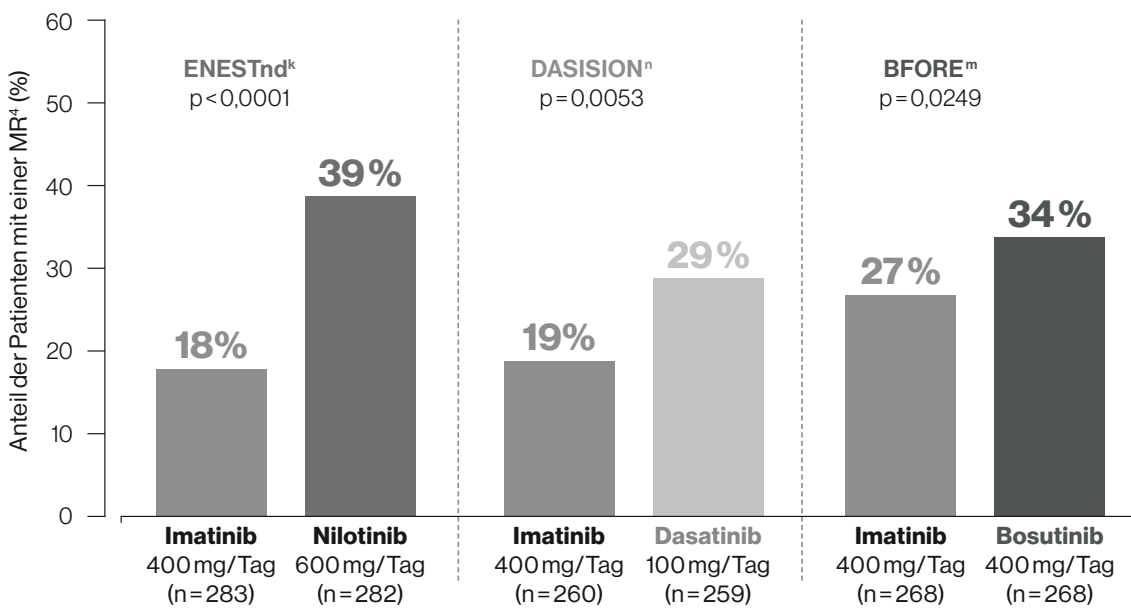


Abbildung 4: Anteil der Patienten, die eine MR erreichten

## Geringes Progressionsrisiko

Ebenfalls sehr wichtig für die Effektivität der Therapie ist der Schutz vor einem Progress. Mit Zweitgenerationsinhibitoren kann, insbesondere bei Nicht-Niedrigrisiko-Patienten, das Risiko der frühen Akzeleration und Blastenkrise vermindert werden.<sup>a</sup> In der 5-Jahres-Auswertung der ENESTnd-Studie erlitten 2 von 282 Patienten unter Nilotinib (600 mg) einen Progress (0,7%), während es unter Imatinib 12 von 283 Patienten (4%) waren ( $p=0,0059$ ).<sup>k</sup> Mit Dasatinib wurde über eine ähnliche Beobachtungsdauer eine Progressionsrate von 11% (28 von 258 Patienten) berichtet.<sup>i</sup>

## Absetzmöglichkeit

Eine anhaltende und tiefe molekulare Remission kann für ein Absetzen der Therapie qualifizieren (**Tabelle 2**).<sup>a</sup> TKI-Absetzstudien haben die Machbarkeit des sicheren Absetzens nach Erreichen einer tiefen molekularen Remission (MR<sup>4,5</sup>) belegt. Der wichtigste prädiktive Parameter ist nach der EURO-SKI-Studie die Dauer der tiefen molekularen Remission. Zweitgenerations-TKI erhöhen laut DGHO-Leitlinie die Chance auf das Erreichen einer solch tiefen und anhaltenden molekularen Remission.<sup>a</sup>

Nilotinib ist der einzige TKI, der explizit für das Absetzen zugelassen ist. Bei geeigneten erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML in der chronischen Phase, die über mindestens 3 Jahre mit 300 mg Nilotinib zweimal täglich behandelt wurden, kann ein Absetzen der Behandlung erwogen werden, wenn eine tiefe molekulare Remission unmittelbar vor Absetzen der Therapie mindestens ein Jahr angedauert hat.<sup>d</sup>

## Risikofaktoren des Patienten berücksichtigen

Durch die wirksamen TKIs hat sich die Prognose der CML so verbessert, dass bei erwachsenen Patienten heute Begleiterkrankungen die Haupttodesursache sind. Diese können durch TKI-assoziierte reversible und irreversible Nebenwirkungen verschlechtert werden. Deshalb sollten gemäß der Leitlinie das Alter der Patienten, die Begleiterkrankungen und das spezifische TKI-Nebenwirkungsprofil bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden.<sup>a</sup>

So empfiehlt die DGHO-Leitlinie, bei Patienten mit hohem Risiko für Pleuraergüsse, mit Herzinsuffizienz, Lungenerkrankungen und nicht eingestellter Hypertonie auf Dasatinib zu verzichten und bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie auf einen anderen TKI auszuweichen. Weil Dasatinib die Plättchenfunktion hemmt, ist bei Patienten unter oraler Antikoagulation ein höheres Blutungsrisiko zu berücksichtigen.<sup>a</sup>

Vorsicht beim Einsatz von Nilotinib empfiehlt die Leitlinie bei einem nicht gut eingestellten Diabetes mellitus, bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, zerebrovaskulären Erkrankungen und einer peripheren arteriellen Verschluss-

<b>Institutionelle Voraussetzungen</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Verfügbarkeit einer akkuraten, sensitiven und international standardisierten quantitativen PCR</li> <li>2. Schnelle Verfügbarkeit und unmittelbare Bewertung der PCR-Ergebnisse</li> <li>3. Durchführung der PCR alle 4–6 Wochen möglich, wenn erforderlich</li> <li>4. Strukturierte Pläne zur Intervention und Wiederbeginn der Therapie bei Anstieg der BCR-ABL1-Transkripte</li> </ol>
<b>Kriterien, welche einen Absetzversuch unterstützen</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Institutionelle Kriterien sind erfüllt</li> <li>2. Kein Hochrisiko-Score zur Diagnose</li> <li>3. Typische b2a2- oder b3a2-BCR-ABL1-Transkripte, oder atypische Transkripte, welche über 4,5 log-Stufen quantifiziert werden können</li> <li>4. Chronische Phase der CML</li> <li>5. Optimales Ansprechen auf Erstlinientherapie</li> <li>6. Dauer der TKI-Therapie insgesamt länger als 5 Jahre</li> <li>7. MR<sup>4,5</sup> erreicht</li> <li>8. Dauer der tiefen molekularen Remission (MR<sup>4</sup> oder MR<sup>4,5</sup>) kontinuierlich anhaltend über mehr als 2 Jahre, in zertifiziertem Labor standardisiert bestimmt</li> </ol>

**Tabelle 2:** Mindestvoraussetzungen zum Absetzen der TKI.<sup>a</sup>

krankheit. Bei signifikanter Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Rauchen, Hyperlipidämie, arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus kann Nilotinib laut Leitlinie vorsichtig eingesetzt werden.<sup>a</sup>

Bosutinib ist mit einer erhöhten Lebertoxizität und einer hohen Rate von Diarrhoen insbesondere in der Phase der Therapieeinleitung assoziiert. Daher ist beim Einsatz dieses TKI nach der DGHO-Leitlinie bei Patienten mit Vorerkrankungen in diesen Organsystemen, also mit Leber- oder Magen-Darm-Erkrankungen, Vorsicht geboten.<sup>a</sup>

Imatinib ist mit milden bis moderaten Dauernebenwirkungen verbunden, die die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen können. Hierzu gehören Muskelkrämpfe, Diarrhoe, Gewichtszunahme, Fatigue, periphere und periorbitale Ödeme, Knochen- und Gelenkschmerzen und Übelkeit.<sup>a</sup>

Da alle verfügbaren TKI die QT-Zeit verlängern können, sollten K<sup>+</sup> und Mg<sup>++</sup> kontrolliert und im Normbereich gehalten werden und regelmäßige EKG-Kontrollen erfolgen. Zusätzlich sollten alle TKIs bei vorbestehender Pankreatitis, Herzrhythmusstörungen und Blockbildern im EKG mit Vorsicht eingesetzt werden.<sup>a</sup>

## Fazit

Durch den Einsatz der TKIs hat sich das 10-Jahres-Gesamtüberleben von Patienten mit CML dramatisch verbessert. Entscheidend für den langfristigen Therapieerfolg ist ein schnelles und tiefes Ansprechen. Bereits nach 3 Monaten ist ein optimales Ansprechen prädiktiv. Die Therapieentscheidung sollte zunächst anhand der Wirksamkeit erfolgen, betonte Prof. Jost. Danach ist die Wahl des TKIs anhand des NW-Profiles und der individuellen Vorerkrankungen der Patienten zu treffen.

Zweitlinien-TKIs sind sowohl hinsichtlich des Erreichens der Meilensteine des Ansprechens nach 3 und 12 Monaten als auch hinsichtlich der langfristig anhaltenden tiefen Remission überlegen. Mit Nilotinib wird ein besonders rasches und tiefes Ansprechen erreicht. Bei einer Behandlungsdauer von mindestens 3 Jahren, davon vor Absetzen mindestens 1 Jahr in tiefer molekularer Remission, kann Nilotinib unter bestimmten Voraussetzungen abgesetzt werden. Zwingend erforderlich sind auch nach dem Absetzen ein engmaschiges Monitoring und ein geeignetes Referenzlabor zur Kontrolle der Remission, betonte Prof. Jost.

---

## Zertifizierte Fortbildung auf [cme.medlearning.de](https://cme.medlearning.de)

Diese Fortbildung wird Ihnen auf [cme.medlearning.de](https://cme.medlearning.de) mit freundlicher Unterstützung von Novartis Pharma GmbH (9.650 €) angeboten.

Ihr Link zur Fortbildung:

**[cme.medlearning.de/novartisoncology/cml\\_leitlinien\\_rez/index.htm](https://cme.medlearning.de/novartisoncology/cml_leitlinien_rez/index.htm)**

## Quellen:

- a. Chronische Myeloische Leukämie (CML). Onkopedia Leitlinie, Stand Juni 2018. Online verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@view/html/index.html> (Letzter Zugriff 01.09.2020).
- b. Huang J et al. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors therapy. *Cancer* 2012; 118(12): 3123–3127.
- c. Jost P. CML-Therapie – Update DGHO-Leitlinien 2018. Online-Vortrag 2019. Online verfügbar unter [https://cme.medlearning.de/novartisoncology/cml\\_leitlinien\\_rez/pdf/cme1.pdf](https://cme.medlearning.de/novartisoncology/cml_leitlinien_rez/pdf/cme1.pdf) (Letzter Zugriff 01.09.2020).
- d. Fachinformationen Tasigna® Hartkapseln.
- e. Fachinformationen Sprycel® Filmtabletten/Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.
- f. Fachinformation Bosulif® Filmtabletten.
- g. Marin D et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 30(3): 232–238.
- h. Hughes TP et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood* 2014; 123(9): 1353–1360.
- i. Cortes JE et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-naive chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 2016; 34(20): 2333–2340.
- j. Cortes JE et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: Results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(3): 231–237.
- k. Hochhaus A et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016; 30(5): 1044–1054.
- l. Kantarjian H et al. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362(24): 2260–2270.
- m. Gambarcorti-Passerini C et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the BFORE trial: 24-month follow-up. EHA 2018; Abstract PF369. Online verfügbar unter <http://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214842/c.gambacorti.bosutinib.versus.imatinib.for.newly.diagnosed.chronic.myeloid.html> (Letzter Zugriff 01.09.2020).
- n. Hochhaus A et al. Dasatinib versus imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): DASISION 3-year follow-up. ASCO 2012; Abstract 6504. Online verfügbar unter [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15\\_suppl.6504](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.6504) (Letzter Zugriff 01.09.2020).